

LE DISCINESIE TARDIVE

e altri disturbi
del movimento
indotti
da farmaci



*Breve guida al
riconoscimento
e al trattamento*

Giovanni Abbruzzese • Eugenio Aguglia • Anna Rita Bentivoglio
Andrea de Bartolomeis • Giovanni De Fazio • Angelo Franzini
Francesca Magnano San Lio • Lucia Ricciardi • Alessandro Rossi
Michele Tinazzi • Marco Vaggi



Chiesi
People and Ideas for Innovation in healthcare

LE DISCINESIE TARDIVE

**e altri disturbi
del movimento
indotti
da farmaci**

*Breve guida al
riconoscimento
e al trattamento*

© 2013 LSWR Srl - Tutti i diritti riservati

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano, e-mail autorizzazioni@clearedi.org e sito www.clearedi.org.

L'Editore ha compiuto ogni sforzo per ottenere e citare le fonti esatte delle illustrazioni. Qualora in qualche caso non fosse riuscito a reperire gli aventi diritto è a disposizione per remediare a eventuali involontarie omissioni o errori nei riferimenti citati.

L'iniziativa è stata resa possibile grazie al contributo educazionale di  **Chiesi**

Copia omaggio per i Sigg. Medici

Fuori commercio

La medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica ampliano costantemente le nostre conoscenze, soprattutto in relazione alle modalità terapeutiche e alla farmacologia. Qualora il testo faccia riferimento al dosaggio o alla posologia di farmaci, il lettore può essere certo che autori, curatori ed editore hanno fatto il possibile per garantire che tali riferimenti siano conformi allo stato delle conoscenze al momento della pubblicazione del libro. Tuttavia, si consiglia il lettore di leggere attentamente i foglietti illustrativi dei farmaci per verificare personalmente se i dosaggi raccomandati o le controindicazioni specificate differiscano da quanto indicato nel testo. Ciò è particolarmente importante nel caso di farmaci usati raramente o immessi di recente sul mercato.



LSWR Srl
Via Paleocapa 7, 20121 Milano
Tel. 02.88.181.1

Printed in Italy
Finito di stampare nel mese di xxxxx 2013 presso xxxxxxx

Autori

Giovanni Abbruzzese

*Professore Ordinario di Neurologia
Direttore Clinica Neurologica 2
DINOIMI, Università degli Studi di Genova*

Eugenio Aguglia

*Professore Ordinario di Psichiatria
Direttore UOPI di Psichiatria
Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare
Università degli Studi di Catania*

Anna Rita Bentivoglio

*Ricercatore, Responsabile dell'Ambulatorio
per i Disturbi del Movimento
Istituto di Neurologia
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Andrea de Bartolomeis

*Professore Associato di Psichiatria
Laboratorio di Psichiatria Molecolare e Traslazionale
Dipartimento di Neuroscienze
Università di Napoli Federico II*

Giovanni De Fazio

*Professore Associato di Neurologia
Dipartimento di Scienze mediche di base,
Neuroscienze ed Organi di senso
Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"*

Angelo Franzini

*Direttore UOC di Neurochirurgia
Fondazione Istituto Nazionale Neurologico
"Carlo Besta", Milano*

Francesca Magnano San Lio

Medico in Formazione Specialistica

UOPI di Psichiatria

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare

Università degli Studi di Catania

Lucia Ricciardi

Dottoranda di Ricerca

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,

Università di Messina

Istituto di Neurologia,

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Alessandro Rossi

Professore Ordinario di Psichiatria

Dipartimento di Scienze Applicate e Biotecnologiche (DISCAB)

Università degli Studi de L'Aquila

Michele Tinazzi

Professore Associato di Neurologia

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Neuropsicologiche,

Morfologiche e Motorie

Università degli Studi di Verona

Marco Vaggi

Direttore S.C. Salute Mentale Distretto 8

Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze

ASL 3 Genovese

Hanno collaborato:

Roberto Cordella

Carlo Marras

Giuseppe Messina

Michela Rizzi

Sommario

	Introduzione	VII
1	Fenomenologia e semeiotica dei disturbi del movimento farmaco-indotti	1
	<i>Lucia Ricciardi, Giovanni Abbruzzese, Giovanni De Fazio</i>	
	Fenomenologia e semeiotica dei disturbi del movimento	2
	Disturbi del movimento farmaco-indotti	4
	Parkinsonismo indotto da farmaci	6
2	Diagnosi differenziale	7
	<i>Lucia Ricciardi, Alessandro Rossi</i>	
	Acatisia tardiva	7
	Distonia tardiva	9
	Tic tardivi	9
	Parkinsonismo indotto da farmaci	10
	Disturbi "funzionali" del movimento	10
3	Patogenesi delle sindromi tardive acute e croniche	13
	<i>Eugenio Aguglia, Andrea de Bartolomeis, Francesca Magnano San Lio, Alessandro Rossi, Michele Tinazzi</i>	
	Generalità: basi neuroanatomiche	13
	Neurotrasmettitori coinvolti nel controllo motorio	15
	Farmacogenetica della discinesia tardiva	17
	Farmaci che inducono disturbi del movimento	18
	Timing di insorgenza	20
	Sindromi infantili	23
4	Scale cliniche	25
	<i>Lucia Ricciardi, Michele Tinazzi</i>	
	Parkinsonismo indotto da farmaci	26
	Acatisia indotta da farmaci	27
	Discinesie indotte da farmaci	27
	Scale cliniche per sintomi combinati	28

5	Epidemiologia e fattori di rischio	29
	<i>Eugenio Aguglia, Andrea de Bartolomeis, Francesca Magnano San Lio</i>	
	Epidemiologia dei disturbi del movimento	29
	Fattori di rischio	31
6	Prevenzione delle sindromi tardive	37
	<i>Francesca Magnano San Lio, Marco Vaggi</i>	
	Appropriatezza prescrittiva	37
	“Atipico”: non un concetto assoluto	38
	Criteri di scelta dell’antipsicotico e valutazione del rischio individuale	39
	Durata del trattamento	40
	Gestione clinica dei parkinsonismi iatrogeni	40
	L’utilizzo degli anticolinergici	41
7	Trattamento delle sindromi tardive	43
	<i>Lucia Ricciardi, Anna Rita Bentivoglio</i>	
	Discinesia tardiva bucco-linguale	44
	Distonia tardiva	46
	Acatisia tardiva	47
	Mioclono tardivo	47
	Tic	47
	Parkinsonismo indotto da farmaci	48
8	Trattamento chirurgico della distonia tardiva	49
	<i>Angelo Franzini</i>	
	Procedura chirurgica	49
	Risultati della stimolazione cerebrale profonda	52
9	Aderenza al trattamento, qualità della vita e implicazioni cliniche	55
	<i>Eugenio Aguglia, Francesca Magnano San Lio, Marco Vaggi</i>	
	Aderenza al trattamento	55
	Qualità della vita	58
	Sindromi tardive: diagnosi	63
	Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)	64
	Scala di Simpson/Angus modificata per la valutazione degli effetti extrapiramidali	66
	Sindromi tardive: terapia	69
	Glossario	70

Introduzione

I disturbi del movimento costituiscono un gruppo di disturbi neuropsichiatrici caratterizzati da tremore, distonie, discinesie ed altre caratteristiche motorie spesso disabilitanti, con conseguente grave impatto sulla qualità della vita.

La non corretta identificazione clinica dei disturbi porta spesso a un ritardato intervento con ulteriore aggravarsi del quadro clinico.

Sono l'anamnesi accurata, la storia di esposizione a trattamenti farmacologici e l'esame obiettivo neurologico ad indicare la diagnosi e la necessità di ulteriori approfondimenti diagnostico-strumentali. Questo passaggio è fondamentale per un approccio terapeutico mirato.

In un'epoca caratterizzata da un grande impiego di indagini strumentali complesse e sofisticate, il medico che osserva il paziente con disturbi del movimento deve tornare alle basi della disciplina medica utilizzando con grande attenzione anamnesi ed esame clinico.

Lo psichiatra ed il neurologo, per vie diverse, sono gli specialisti che più spesso incontrano questo paziente e la sua famiglia e che quindi devono essere consapevoli delle conoscenze diagnostico-differenziali legate ai disturbi del movimento. In questo volume abbiamo ristretto il focus ai disturbi del movimento indotti da farmaci, che rappresentano un problema a parte proprio perché il fattore di rischio, ovvero l'esposizione a farmaci, indirizza alla natura delle sindromi e quindi alla loro diagnosi e trattamento.

Lo psichiatra ed il neurologo, appunto, hanno scritto questo volume a due voci sottolineando fattori di rischio, problemi di valutazione clinica, diagnosi differenziale, trattamento e prevenzione di questi disturbi offrendo al giovane specialista, ai medici in formazione, ma anche a tutti i professionisti della salute

interessati a queste tematiche, un utile strumento per orientarsi, informarsi in una complessa area clinica di natura interdisciplinare che potrà essere approfondita con gli strumenti opportuni.

L'auspicio degli autori è che il volume guidi il medico nell'acquisire consapevolezza sulla natura dei disturbi del movimento indotti da farmaci, sulla loro identificazione precoce e sul trattamento adeguato. Se questi obiettivi saranno raggiunti, il compito educativo e formativo degli autori potrà dirsi soddisfatto.

Fenomenologia e semeiotica dei disturbi del movimento farmaco-indotti

1

Lucia Ricciardi, Giovanni Abbruzzese, Giovanni De Fazio

I disturbi del movimento rappresentano la manifestazione clinica della disfunzione dei nuclei e delle connessioni neuronali dei gangli della base. Anche se questi disturbi sono fra le malattie neurologiche più comuni, il loro impatto nella popolazione generale non è ben definito e a tutt'oggi esiste un problema di mancato riconoscimento con conseguente ritardo nel trattamento. Studi epidemiologici recenti hanno infatti dimostrato come nella popolazione ultracinquantenne circa il 25% degli individui sia affetto da disturbi del movimento, un quinto dei quali di probabile natura iatrogena senza differenza significativa fra i due sessi e con un incremento della prevalenza età-dipendente.¹ Il grande capitolo dei disturbi del movimento comprende un vasto spettro clinico in cui si distinguono due principali categorie: sindromi ipocinetiche e sindromi ipercinetiche. Le prime consistono in un "difetto" del movimento,

ovvero nel rallentamento e nella povertà dei movimenti volontari (bradicinesia e acinesia) o automatici in assenza di deficit di forza o spasticità. Le ipercinesie consistono invece in un "eccesso" di movimento, ovvero nella presenza di movimenti involontari.

Le sindromi ipocinetiche vengono spesso definite parkinsonismi e comprendono le forme idiopatiche, le forme secondarie e i parkinsonismi atipici. La malattia di Parkinson è il principale esempio di disturbo del movimento ipocinetico idiopatico. È caratterizzata dall'associazione variabile di sintomi cardinali quali la bradicinesia/acinesia, la rigidità e il tremore.

I disturbi del movimento ipercinetiche vengono spesso definiti discinesie e comprendono alcune principali categorie di segni clinici: il tremore, la distonia, il ballismo, la corea, l'atetosi, i tic, il mioclono, le stereotipie e l'acatisia (Tabella 1).

Tabella 1. Segni clinici dei disturbi del movimento ipercinetiche: caratteristiche cliniche.

	Ritmicità	Continuità	Stereotipicità	Effetto dell'azione	Velocità
Tremore	+	Continuo	+	A riposo o durante l'azione	Variabile
Corea	-	Parossistico	-	A riposo e durante l'azione	Intermedio
Distonia	-	Ricorrente	+	Peggiora con l'azione	Variabile
Mioclono	+	Ricorrente	-	A riposo e durante l'azione	Rapido
Tic	-	Parossistico	+	A riposo e durante l'azione	Rapido
Stereotipie	-	Parossistico	+	Migliora con l'azione	Intermedio

Fenomenologia e semeiotica dei disturbi del movimento

Tremore

Il tremore è un movimento involontario caratterizzato da un'oscillazione ritmica di una parte del corpo che scaturisce da contrazioni alternate o sincronizzate di muscoli fra loro antagonisti e sottoposti a innervazione reciproca. In base alle condizioni in cui si manifesta viene classificato in:

- tremore a riposo, che si presenta quando i muscoli non sono attivati volontariamente e la parte del corpo è a riposo;
- tremore posturale, che viene indotto dal mantenimento di una posizione contro gravità, come per esempio l'estensione delle braccia;
- tremore cinetico, che compare durante il movimento di una parte del corpo e può presentarsi durante tutto l'arco del movimento o alla fine del movimento quando la parte corporea si avvicina al target (viene definito tremore intenzionale in quest'ultimo caso).

Un particolare sottotipo di tremore è il tremore ortostatico, che è posizione-specifico e si presenta agli arti inferiori e al tronco esclusivamente durante la posizione eretta.

Corea

È un movimento involontario, irregolare e rapido che si manifesta con una sequenza di guizzi muscolari afinalistici, bruschi e fugaci che confluiscono da una parte a un'altra del corpo in modo caotico e casuale. I movimenti sono imprevedibili nel tempo, nella di-

rezione e nella distribuzione. La corea viene spesso accompagnata dalla cosiddetta impersistenza motoria o *corea negativa*, vale a dire l'incapacità del paziente a mantenere una contrazione muscolare sostenuta.

Spesso nell'ambito di una sindrome coreica si osservano movimenti balistici, caratterizzati da un movimento grossolano, brusco e violento che interessa principalmente i muscoli prossimali degli arti, soprattutto quelli superiori. Oggi si ritiene che la corea e il **ballismo** rappresentino un continuum dello stesso disturbo, avendo aspetti comuni per eziologia, patogenesi e trattamento. La forma più comune di ballismo nella pratica clinica è l'emiballismo, ove i movimenti involontari coinvolgono l'arto superiore e inferiore di uno stesso lato con o senza il coinvolgimento del volto. Con il termine **atetosi** si definisce invece un movimento polipoide, lento e continuo che interessa principalmente le porzioni distali degli arti; viene definita da alcuni *corea lenta*.

L'insieme di movimenti coreici (prossimali) e atetotici (distali) viene definito coreoatetosi.

Distonia

È un disturbo del movimento caratterizzato da contrazioni muscolari involontarie, prolungate o intermittenti che provocano movimenti spasmodici di tipo torsionale e/o posture anomale. La caratteristica di tali movimenti è quella di essere pattern-specifici e stereotipati, infatti coinvolgono in maniera ripetitiva lo stesso gruppo muscolare. La velocità del movimento distonico può essere variabile, lenta e

torsionale oppure piuttosto rapida. La distonia può inoltre causare movimenti ritmici o pseudo-ritmici che si esacerbano con il tentativo del paziente di contrastare il movimento involontario (tremore distonico).

Movimenti distonici prolungati sono in grado di causare posture anomale che con l'avanzare della malattia possono diventare fisse. Una caratteristica della distonia è la presenza dei cosiddetti "trucchi sensoriali" o "gesti antagonisti", manovre volontarie che riducono temporaneamente la gravità della postura o dei movimenti anomali. Esempi tipici sono quello di un paziente con distonia cervicale che si tocca la guancia o quello di un paziente con blefarospasmo che si sfiora le palpebre superiori. I movimenti distonici sono azione-specifici, almeno inizialmente, e vengono attivati da specifici compiti motori. Un'altra caratteristica è il fenomeno dell'*overflow*, ossia l'attivazione del movimento distonico da parte di movimenti in parti del corpo lontane.

La distonia può essere classificata in vario modo, in base a eziologia, età d'esordio e distribuzione dei sintomi. In base alla distribuzione topografica dei sintomi può essere classificata in:

- focale, quando una singola regione corporea è coinvolta (ad es., crampo dello scrivano, blefarospasmo);
- segmentale, quando sono coinvolte regioni corporee contigue (ad es., cranio-cervicale, cervicale e arto superiore);
- multifocale, quando sono interessate regioni corporee non contigue (ad es., arto superiore e inferiore);
- generalizzata, quando sono interessati entrambi gli arti inferiori e al-

meno un'altra regione corporea (in genere uno o entrambi gli arti superiori).

Mioclono

Movimenti involontari, improvvisi, di brevissima durata, che possono coinvolgere un unico distretto corporeo (un solo muscolo o un gruppo ristrettissimo di muscoli) o essere diffusi a più distretti e gruppi muscolari.² Il mioclono può essere causato da una contrazione muscolare (mioclono positivo) o, raramente, dalla cessazione improvvisa di attività muscolare (mioclono negativo o asterix).

Può essere focale, multifocale o generalizzato e può comparire spontaneamente o essere scatenato dall'azione o da stimoli uditivi, tattili o visivi: rumori improvvisi e inattesi, luci di forte intensità o uno stiramento muscolare possono provocare una contrazione mioclonica. Il mioclono origina da regioni corticali, sottocorticali o dal midollo; può essere ritmico, e in questo caso è più spesso espressione di una lesione focale del tronco encefalico o midollare, o più classicamente aritmico.

Tic

Movimenti aritmici, stereotipati, rapidi e il più delle volte di breve durata. Appaiono come caricature di movimenti, come frammenti o sequenze complesse di movimenti volontari e per tale motivo possono essere mimati. Sono afinalistici o pseudo-afinalistici e sono sopprimibili (seppur a volte solo in parte) dal controllo volontario. Una caratteristica dei tic è che il più delle volte sono preceduti da una sensa-

zione o stato premonitorio definito “urgenza premonitoria”.

Non sono influenzati dal movimento volontario e si presentano sia a riposo sia durante il movimento. Possono essere tic motori o sonori (emissioni vocali) e possono essere semplici o complessi (movimenti coordinati e sequenziali) coinvolgendo uno o più gruppi muscolari. Criteri utili per diagnosticare i tic e differenziarli dalle altre forme ipercinetiche sono la sopprimibilità, la riduzione durante la distrazione, la suggestionabilità, la persistenza durante il sonno, l'associazione con sensazioni premonitriche e l'andamento fluttuante con remissioni transitorie.

Stereotipie

Movimenti non finalizzati che si ripetono in maniera continua e identica. Possono essere molto frequenti oppure essere intervallati da un lungo periodo di remissione (minuti). Quando si presentano con un intervallo irregolare sono difficilmente distinguibili dai tic motori, dalle compulsioni e dai manierismi. Le stereotipie sono frequentemente presenti in pazienti con schizofrenia e ritardo mentale, incluso l'autismo. Rappresentano l'espressione clinica più frequente delle sindromi tardive.

Si possono distinguere stereotipie verbali, caratterizzate da ripetizioni della stessa parola e dello stesso frammento di frase, e stereotipie motorie, che comprendono movimenti semplici o complessi spesso del tutto inadeguati alle circostanze, come accavallare le gambe, dondolarsi o accarezzarsi la testa.

Disturbi del movimento farmaco-indotti

Nei primi anni Cinquanta, dopo l'introduzione della clorpromazina, furono descritti i primi casi di pazienti con una sindrome caratterizzata da movimenti involontari al distretto oro-facciale, al tronco e talvolta agli arti. Ancora oggi, dopo 60 anni di ricerca clinica sui disturbi del movimento indotti da farmaci, non esiste un consenso univoco e chiaro sulla definizione e sulla classificazione di questi disturbi.^{3,4} I disturbi del movimento farmaco-indotti sono classificati:

- in base alle modalità d'insorgenza, in acuti, subacuti e tardivi (o cronici);
- in base alla fenomenologia, in ipocinetici e ipercinetici;
- in base all'agente causale.

Il termine sindrome tardiva si riferisce a un gruppo di disturbi con caratteristiche peculiari: il quadro clinico dominante è un disturbo del movimento caratterizzato da una riduzione o lentezza di movimento (ipocinesia) o un eccesso di movimento (ipercinesia). Il disturbo del movimento è correlato temporalmente all'esposizione ad almeno un farmaco bloccante i recettori della dopamina nei sei mesi precedenti l'inizio dei sintomi (in alcuni casi fino a 12 mesi); il disturbo persiste per almeno un mese dopo la sospensione del farmaco. Tuttavia, per evitare fraintendimenti, ci riferiremo a questa classe di disturbi del movimento con il termine di sindromi tardive (Tabella 2).

La forma clinica più comune è la sindrome bucco-linguo-masticatoria, caratterizzata da un pattern di movi-



Tabella 2. Sindromi tardive.

1, 2 e 5	Discinesie tardive classiche (sindrome oro-bucco-linguale)
2 e 5	Acatisia tardiva
4	Distonia tardiva
3	Tremore tardivo
	Tic e tourettismo tardivo
2	Corea tardiva
	Mioclono tardivo
5	Parkinsonismo indotto da farmaci

Modificata dal riferimento bibliografico 5.

menti stereotipati ripetitivi, quasi ritmici, nella regione oro-bucco-linguale che spesso si presentano come movimenti masticatori complessi con occasionale fuoriuscita della lingua e movimenti involontari della lingua a riposo. La muscolatura dell'emivolto superiore è meno frequentemente affetta, possono tuttavia essere presenti un aumento dell'ammiccamento fino a un franco blefarospasmo e movimenti oculogiri. Molto frequentemente a queste stereotipie si associano in modo incostante movimenti coreici degli arti e del tronco o distonia. Possono essere coinvolti il diaframma e i muscoli toracici, con una compromissione della respirazione che risulta rumorosa e difficoltosa. Anche la muscolatura pelvica e addominale può essere coinvolta, con la presenza di movimenti del tronco o pelvici conosciuti come "discinesia copulatoria". I movimenti involontari sono in genere esacerbati dagli stati emotivi e non sono presenti durante il sonno. L'acatisia è molto frequente nelle sindromi tardive. L'incidenza dell'acatisia in pazienti psicotici trattati

con farmaci che bloccano i recettori dopaminergici varia dal 21% al 30% e compare entro poche settimane (2-6) dall'introduzione o dall'aumento del dosaggio del farmaco. L'acatisia è caratterizzata da una sensazione di irrequietezza interna che può essere generalizzata o localizzata a una specifica parte corporea. Questa forma focale è particolarmente fastidiosa per il paziente e viene descritta come una sensazione di bruciore, le regioni più frequentemente coinvolte sono la bocca e i genitali.

La forma generalizzata è caratterizzata da una sensazione di fastidio e di agitazione interna e dall'esecuzione di movimenti ripetitivi e stereotipati nel tentativo di alleviarla. Movimenti tipici sono accavallare le gambe o dondolarsi.

La terza fenomenologia clinica più comune è la distonia tardiva. Essa può avere una distribuzione focale, segmentale o generalizzata e può essere clinicamente indistinguibile dalla forma idiopatica. Le parti del corpo più frequentemente interessate sono il collo (retrocollo), il tronco (opistotono determinato dagli spasmi dei muscoli paraspinali toracici che determina una postura ad arco) e i muscoli facciali (blefarospasmo e distonia oromandibolare e faringea). È stata inoltre descritta una distonia assiale caratterizzata dalla lateroflessione del tronco in pazienti esposti a farmaci che agiscono sui recettori della dopamina che viene definita *sindrome di Pisa*, perché tale postura ricorda la famosa torre.⁶ Altre fenomenologie cliniche descritte nello spettro delle sindromi tardive includono il mioclono tardivo, prevalentemente

mente posturale e agli arti superiori, e il tremore tardivo,⁷ tipicamente localizzato agli arti superiori e prevalentemente posturale con una frequenza di 3-5 Hz. È stata inoltre descritta una rara forma clinica denominata *tourettismo tardivo*, caratterizzato da tic motori e vocali.⁸

Parkinsonismo indotto da farmaci

È una sindrome molto frequentemente riconosciuta come complicanza motoria di numerosi farmaci, molti dei quali utilizzati in vari disturbi neuropsichiatrici. Si presenta in una percentuale variabile fra il 15% e il 60% dei pazienti esposti a farmaci bloccanti i recettori della dopamina. In genere il parkinsonismo si sviluppa nel 50-70% dei pazienti entro il primo mese dall'inizio della terapia e nel 90% dei casi entro il terzo mese. Nel 60-70% dei casi la sospensione del farmaco, se resa possibile dalla stabilità della malattia psichiatrica di base,

porta alla scomparsa del disturbo entro 2 mesi, ma può anche accadere che il parkinsonismo persista o talora peggiori. In una percentuale di casi di parkinsonismo tardivo, la condizione clinica potrebbe precedere l'esposizione a tali farmaci, e ciò spiegherebbe la diversa suscettibilità a sviluppare la sindrome tardiva che potrebbe dipendere dalla presenza di alterazioni subcliniche slatentizzate dalla terapia farmacologica.

Nel parkinsonismo tardivo da farmaci dopamino-bloccanti, il tremore è il sintomo meno frequente, sebbene sia stata descritta un'entità clinica nota come "sindrome del coniglio" caratterizzata da tremore delle labbra e della regione periorale che può presentarsi durante il trattamento con farmaci antipsicotici.⁹ Il sintomo più frequente è la bradicinesia, sebbene spesso possa essere difficile da riconoscere perché mascherata dalla depressione o dai sintomi negativi delle malattie psichiatriche.



5

Bibliografia

1. Wenning GK, Kiechl S, Seppi K, et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol* 2005;4(12):815-20.
2. Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol* 2004;3(10):598-607.
3. Chouinard G. New nomenclature for drug-induced movement disorders including tardive dyskinesias. *J Clin Psychiatr* 2004; 65(suppl 9):9-15.
4. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(2):203-9.
5. Fahn S, Jankovic J. *Principles and practice of movement disorders*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2007.
6. Suzuki T, Matsuzaka H. Drug-induced Pisa syndrome (pleurothotonus): epidemiology and management. *CNS Drugs* 2002;16(3): 165-74.
7. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 2005;4(12):866-76.
8. Bharucha KJ, Sethi KD. Tardive tourettism after exposure to neuroleptic therapy. *Mov Disord* 1995;10(6):791-3.
9. Catena M, Faggiolini A, Consoli G, et al. The rabbit syndrome: state of the art. *Curr Clin Pharmacol* 2007;2(3):212-6.

Diagnosi differenziale

2

Lucia Ricciardi, Alessandro Rossi

L'inquadramento e la diagnosi differenziale (Tabella 1) dei disturbi del movimento sono principalmente cliniche e si basano su una storia clinica dettagliata e su un accurato esame neurologico. Il primo step diagnostico è la definizione della fenomenologia e la classificazione del disturbo del movimento in una delle categorie conosciute.

Quando si considera la presenza di un disturbo del movimento farmaco-indotto, l'anamnesi riveste un ruolo fondamentale poiché tali disturbi possono essere indistinguibili dalle forme idiopatiche. Infatti devono essere definite la modalità d'esordio e l'esposizione a trattamenti farmacologici di cui saranno specificati dosaggio, tempo di somministrazione, eventuali interruzioni ed effetti collaterali acuti. L'esame neurologico è inoltre fondamentale per un'accurata descrizione della fenomenologia clinica, della distribuzione anatomo-funzionale e dei segni associati.

Si ritiene che la presenza di differenti disturbi del movimento nello stesso paziente sia fortemente indicativa di un'etiologia iatrogena: per esempio, un soggetto con movimenti involontari oro-buccali, tremore agli arti superiori e distonia cervicale deve indirizzare verso un disturbo del movimento farmaco-indotto.

Acatisia tardiva

L'acatisia tardiva è spesso indistinguibile dall'agitazione psicomotoria e dai sintomi dell'ansia che si associano alla patologia psichiatrica di base, tuttavia nella forma tardiva la sintomatologia è meno generalizzata e disorganizzata, trattandosi più frequentemente di movimenti che si ripetono in maniera quasi stereotipata, come ad esempio accavallare le gambe o spostare il peso corporeo da una gamba all'altra. Inoltre, l'acatisia va distinta dai sintomi della *sindrome delle gambe senza riposo*. In entrambi i casi infatti il paziente ha una sensazione di irrequietezza motoria che viene alleviata dal movimento, ma la sindrome delle gambe senza riposo è caratterizzata da un pattern circadiano, poiché i sintomi sono presenti soprattutto la sera e la notte, e da una distribuzione dei sintomi soprattutto agli arti inferiori, mentre l'acatisia in genere è generalizzata, principalmente assiale e migliora con il sonno.¹

Le discinesie tardive, nella loro classica espressione di sindrome oro-bucco-linguale, devono essere distinte dai movimenti spontanei involontari bucco-linguali e masticatori che possono essere presenti nell'anziano, spesso correlati all'adentulia. La diagnosi differenziale delle discinesie tardive com-



Tabella 1. Principali diagnosi differenziali delle sindromi tardive.

Sindrome tardiva	Diagnosi differenziale
Discinesie	Discinesie bucco-linguali spontanee dell'anziano Discinesia nell'adentulia Coree ereditarie (corea di Huntington, neuroacantocitosi, ecc.) Ictus (gangli della base, tronco encefalico, cervelletto) Neoplasie Malattie endocrine e metaboliche (ipertiroidismo, iperglicemia non chetotica, ecc.) Malattie autoimmuni e infettive e vasculiti Forme psicogene
Distonia	Distonia idiopatica Distonia sintomatica (neoplasie, ictus, ecc.) Malattia di Wilson Forme psicogene
Mioclono	Emispasmo facciale Malattie neuro-degenerative (m. di Alzheimer, degenerazione cortico-basale, m. di Creutzfeld-Jacob, ecc.) Mioclono sintomatico (neoplasie, ictus) Epilessia Psicogeno
Acatisia	Sindrome delle gambe senza riposo Ansia/iperattività Stereotipie
Tremore	Tremore parkinsoniano Tremore essenziale Tremore cerebellare Tremore rubrale Epilessia Psicogeno

prende poi le coree ereditarie quali la malattia di Huntington e la neuroacantocitosi e forme secondarie a disordini metabolici (ad es., iperparatiroidismo, ipertiroidismo, iperglicemia non chetotica), vasculiti o lesioni vascolari o neoplastiche. La distribuzione dei sintomi può aiutare la differenziazione con la corea di Huntington, ove i movimenti coreici coinvolgono principalmente gli arti distalmente e la porzione superiore del volto (fronte e sopracciglia), mentre nelle forme tardive questi tipicamente coinvolgono la regione bucco-linguale. Inoltre, se nelle forme tardive i movimenti involontari tendono ad avere un pattern ripetitivo e stereotipato, al contrario le discinesie della malattia di Huntington non presentano un pattern prevedibile. Un altro elemento che può aiutare la diagnosi è l'impersistenza motoria della malattia di Huntington, vale a dire l'incapacità di sostenere una contrazione volontaria nel tempo (ad es., protrudere la lingua per 10 secondi), fenomeno che non è presente nelle forme tardive.

Distonia tardiva

La distonia tardiva deve essere differenziata dalle forme idiopatiche e dalle forme secondarie di distonia. Può presentarsi a qualsiasi età, con un'età media di insorgenza di 40 anni; la distonia idiopatica mostra una distribuzione bimodale con un picco in giovane età e uno in età adulta.² Nelle forme di distonia idiopatica, i pazienti con esordio in età adulta presentano più frequentemente una forma focale o segmentale a distribuzione cranio-

cervicale. Nella distonia tardiva, qualsiasi sia l'età d'esordio, la sintomatologia progredisce nell'arco di mesi o anni e in genere tende a rimanere focale o segmentale. Sia la distonia tardiva sia quella idiopatica presentano un miglioramento con l'utilizzo di trucchi sensoriali (o gesti antagonisti). Le forme focali tipo la distonia cervicale tardiva o il blefarospasmo tardivo possono essere indistinguibili dalle forme idiopatiche, tuttavia il retrocollo è più frequente nelle forme tardive e più raro nelle forme idiopatiche, ove sono più frequenti torcicollo rotazionale e rotazione laterale del tronco. La presentazione più tipica della distonia tardiva è la combinazione di retrocollo, opistotono, intrarotazione della spalla, estensione di gomiti e flessione dei polsi.

L'azione volontaria, come ad esempio il cammino, può migliorare i sintomi nella forma tardiva, mentre i movimenti distonici della forma idiopatica sono esacerbati dall'azione volontaria.

Tic tardivi

I tic tardivi vanno principalmente distinti dalla sindrome di Tourette. Nelle forme tardive l'anamnesi clinica del paziente non rivela la presenza di tic motori e/o vocali nel periodo precedente l'esposizione al farmaco ritenuto responsabile; inoltre, la storia familiare del paziente è negativa per tic. I tic della sindrome di Tourette iniziano invece nell'infanzia (2-15 anni) e si associano a numerosi sintomi comportamentali come deficit dell'attenzione, iperattività, disturbo ossessivo-compulsivo e disturbi del sonno.



4



5 **Parkinsonismo indotto da farmaci**

Anche il parkinsonismo indotto da farmaci (PIF) è spesso indistinguibile dalla malattia di Parkinson idiopatica (MPi) e dai parkinsonismi atipici. Le caratteristiche cliniche che possono aiutare la diagnosi sono soprattutto la simmetria dei sintomi all'esordio (anche se un esordio asimmetrico è possibile nel 30% dei casi), l'assenza di tremore (anche se è presente nel 40-50%) e la compresenza di altri disturbi del movimento, come le discinesie oro-buccali. Tuttavia, nella pratica clinica vi è una classe di pazienti che ricevono diagnosi di PIF ma che in realtà sono individui in una fase preclinica di MPi al momento dell'inizio della terapia, i cui sintomi vengono smascherati dal farmaco incriminato.³ Numerosi studi di neuroimaging strutturale e funzionale sono stati condotti al fine di identificare caratteristiche strumentali utili nella diagnosi differenziale fra MPi e parkinsonismo tardivo. Le metodiche di neuroimaging funzionale che utilizzano farmaci che si legano al trasportatore della dopamina (DAT-SCAN) sono utili nei casi dubbi di pazienti trattati con antipsicotici che presentano segni clinici di parkinsonismo. I neuroni dopaminergici presinaptici dovrebbero essere diminuiti nelle forme idiopatiche e normali nelle forme iatrogene, pertanto un DAT-SCAN normale supporta una patogenesi iatrogena della sintomatologia ed esclude una forma idiopatica.⁴ Tuttavia recenti studi hanno rilevato che, nel contesto di pazienti trattati con antipsicotici che sviluppano una sintomatologia parkinsoniana a se-

guito di tale terapia, in certi casi il DAT-SCAN è normale, mentre in altri la captazione del radiofarmaco a livello del putamen risulta ridotta.^{5,6} In quest'ultimo gruppo di pazienti i sintomi motori risponderebbero al trattamento con levodopa, supportando l'ipotesi che in una percentuale di pazienti il farmaco bloccante i recettori della dopamina smaschera una MPi ancora latente.³

A supporto di tale ipotesi, un recente studio ha valutato le funzioni olfattive in pazienti con MPi e con DIP con alterato DAT-SCAN e con DAT-SCAN normale. Questi ultimi pazienti presentavano valori normali al test per l'olfatto, mentre i pazienti con MPi e DIP con DAT-SCAN alterato presentavano un'alterazione dell'olfatto e tale deficit correlava con i valori di captazione a livello del putamen.⁷

Nella diagnosi differenziale fra forma idiopatica e forme iatrogene si è poi rivelato molto utile lo studio ecografico transcranico dei gangli della base (TCS). L'aumento dell'ecogenicità della sostanza nera, secondo quanto stabilito dalla TCS, è caratteristico della MPi e questo segno ecografico può aiutare a differenziare tale patologia dalle forme iatrogene nei casi dubbi.⁸

Disturbi "funzionali" del movimento

Negli ultimi anni è stata posta molta attenzione sulla diagnosi differenziale dei disturbi del movimento organici con i disturbi del movimento psicogeni. Le caratteristiche cliniche tipiche dei disturbi psicogeni sono l'insorgenza improvvisa, la progressione rapida, l'incongruenza del tipo

di movimento involontario rispetto a quelli presenti nei disturbi del movimento organici, la distraibilità, la variabilità e la presentazione simultanea di diverse fenomenologie. La diagnosi di questi disturbi non dovrebbe essere di esclusione e la gestione dovrebbe prevedere una stretta collaborazione fra neurologo, psichiatra e psicologo.

Un altro aspetto importante da considerare è la presenza di disturbi del movimento spontanei nei pazienti schizofrenici mai esposti a farmaci. Numerosi studi sono stati condotti nel tentativo di confrontare pazienti schizofrenici non trattati con pazienti trattati con farmaci antipsicotici: in alcuni casi è emersa la presenza di movimenti involontari anomali, come discinesie e parkinsonismo, in pazienti psicotici mai trattati.^{9,10} Tali disturbi del movimento potrebbero essere intrinsecamente correlati alla fisiopatologia della schizofrenia, per un coinvolgimento dei gangli della base.¹¹

Queste osservazioni supporterebbero l'ipotesi di una componente neuromotoria della schizofrenia. La disfunzione neuromotoria potrebbe coinvolgere circuiti fronto-sottocorticali responsabili non solo del comportamento motorio, ma anche di quello cognitivo e affettivo.¹² A livello sottocorticale, i gangli della base sono stati implicati nella patogenesi della schizofrenia e si è ipotizzato un loro ruolo chiave nella patogenesi delle anomalie del movimento presenti in questi pazienti. In questa visione, i disturbi del movimento e la psicopatologia sarebbero in qualche modo correlati e il trattamento con farmaci antipsicotici slatentizzerebbe o accentuerebbe anomalie motorie semplici o complesse che rappresenterebbero tratti caratteristici della schizofrenia.^{11,13} Per tale motivo sono necessari studi futuri volti a chiarire il ruolo dei gangli della base e dei circuiti connessi nella fisiopatologia della schizofrenia al fine di prevedere le implicazioni terapeutiche.

Bibliografía

1. Kane JM, Fleischhacker WW, Hansen L, et al. Akathisia: an updated review focusing on second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2009;70:627-43.
2. Kang UJ, Burke RE, Fahn S. Tardive dystonia. *Adv Neurol* 1988;50:415-29.
3. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol* 2012;8(1):15-21.
4. Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(1):5-12.
5. Tinazzi M, Antonini A, Bovi T, et al. Clinical and [123I]FP-CIT SPECT imaging follow-up in patients with drug-induced parkinsonism. *J Neurol* 2009;256(6):910-5.
6. Diaz-Corrales FJ, Sanz-Viedma S, Garcia-Solis D, et al. Clinical features and 123I-FP-CIT SPECT imaging in drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:556-64.
7. Bovi T, Antonini A, Ottaviani S, et al. The status of olfactory function and the striatal dopaminergic system in drug-induced parkinsonism. *J Neurol* 2010;257(11):1882-9.
8. Mahlknecht P, Stockner H, Kiechl S, et al. Is transcranial sonography useful to distinguish drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease? *Mov Disord* 2012;27(9):1194-6.
9. Wolff AL, O'Driscoll GA. Motor deficits and schizophrenia: the evidence from neuroleptic-naïve patients and populations at risk. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24(4):304-14.
10. Peralta V, Campos MS, De Jalón EG, Cuesta MJ. Motor behavior abnormalities in drug-naïve patients with schizophrenia spectrum disorders. *Mov Disord* 2010;25(8):1068-76.
11. Pappa S, Dazzan P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychol Med* 2009;39(7):1065-76.
12. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 1998;24(2):203-18.
13. Gebhardt S, Härtling F, Hanke M, et al. Relations between movement disorders and psychopathology under predominantly atypical antipsychotic treatment in adolescent patients with schizophrenia. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008;17(1):44-53.

Patogenesi delle sindromi tardive acute e croniche

3

Eugenio Aguglia, Andrea de Bartolomeis, Francesca Magnano San Lio, Alessandro Rossi, Michele Tinazzi

Generalità: basi neuroanatomiche

Per introdurre la patogenesi di questi disturbi del movimento è necessario aprire una breve parentesi sui meccanismi del controllo del movimento stesso, in particolare sul sistema dei gangli della base (GB) e dei suoi neurotrasmettitori. I GB constano di diversi nuclei sottocorticali interconnessi tra loro, le cui efferenze principali sono dirette alla corteccia cerebrale, al talamo e ad alcuni nuclei del tronco encefalico. I quattro nuclei principali sono:

- 1) striato (putamen e caudato);
- 2) globus pallidus (GPi, interno; GPe esterno);
- 3) substantia nigra (SNc: pars compacta; SNr: reticulata);
- 4) nucleo subtalamico (STN).

Lo striato riceve afferenze dalla corteccia cerebrale, dal talamo, dai nuclei del tronco encefalico e proietta al GPi e alla SNr. Le cellule di questi nuclei utilizzano come neurotrasmettitore il GABA (inibitorio).

Il GPi è l'efferenza maggiore a partenza dai GB e l'STN è connesso funzionalmente con il GP e la SN tramite proiezioni glutammatergiche (eccitatorie). Il circuito dei GB è costituito da una rete complessa di connessioni parallele che integrano segnali provenienti dalle regioni cerebrali corticali (asso-

ciative, oculomotorie, sistema limbico e corteccia motoria), i GB e il talamo. Le aree corticali motorie proiettano al putamen postero-laterale (e al n. caudato) dove stabiliscono connessioni eccitatorie (glutammatergiche) con i neuroni spinosi striatali. Tali neuroni danno origine a due vie parallele che connettono il putamen (e il n. caudato) con GPi e SNr, che rappresentano l'output dei GB: una via diretta e una via indiretta. I neuroni della via diretta proiettano dal putamen al GPi e alla SNr inibendoli. Poiché i neuroni del GPi inibiscono il talamo, un'inibizione del GPi determina un'eccitazione del talamo e quindi della corteccia motoria.

I neuroni della via indiretta proiettano dal putamen al GPe inibendolo. Il GPe, a sua volta, tonicamente inibisce il GPi e l'STN. L'inibizione del GPe comporta eccitazione del GPi e dell'STN. A sua volta l'STN eccita il GPi e il GPi inibisce il talamo, esitando in un'inibizione della corteccia motoria. In questo modo l'attivazione della via diretta riduce temporaneamente l'attività tonica del GPi attivando così il talamo e la corteccia motoria, mentre l'attivazione della via indiretta decrementa l'attività del GPe e incrementa quella dell'STN, inducendo un aumento dell'attività del GPi e una conseguente

inibizione del talamo e della corteccia motoria.

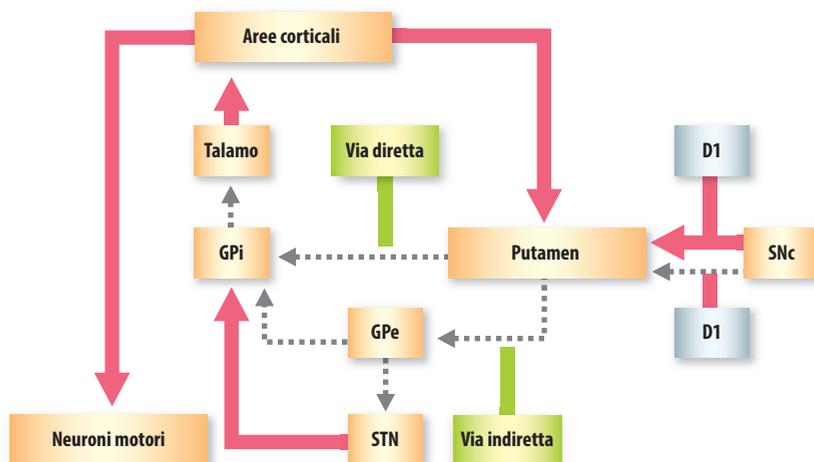
Le due vie vengono influenzate dalle proiezioni dopaminergiche dalla SNC al putamen (e al n. caudato). I neuroni del putamen (e del n. caudato) possiedono recettori per la dopamina di tipo D1, che facilitano la trasmissione sinaptica della via diretta, e recettori di tipo D2, che inibiscono la trasmissione sinaptica della via indiretta.

Questo modello esclude l'evidenza di innervazione dopaminergica di regioni extrastriatali (GPe, GPi, SNr e STN) e non considera opportunamente il ruolo degli interneuroni striatali colinergici, l'esistenza di interneuroni striatali dopaminergici e la differenza tra neuroni della matrice e striosomi.

In conclusione, il circuito motorio dei GB è una rete complessa formata da

connessioni parallele cortico-GB-corticali e da circuiti interni che regolano il movimento tramite meccanismi a feedback e a feedforward. Il sistema dopaminergico e i circuiti interni dei GB mantengono la stabilità delle rete di controllo motorio. Alterazioni della fisiologia dei GB riguardano non solo il cambiamento nel ritmo di scarica, ma anche il pattern di sincronizzazione della scarica tra i neuroni. Scoperte recenti suggeriscono la presenza di due modelli principali di attività sincronizzata all'interno del circuito subtalomo-pallido-talamo-corticale, a <30 Hz e a >60 Hz. Le due modalità di funzionamento sono mutuamente esclusive. La frequenza più bassa è anticinetica (e viene ridotta dalla somministrazione di levodopa o dalla preparazione del movimento volontario); la frequenza più alta è procinetica (Figura 1).

Figura 1. Output dei gangli della base: rappresentazione schematica.



D1: recettore dopaminergico; GPe: globus pallidus esterno; GPi: globus pallidus interno; SNC: substantia nigra compacta; STN: nucleo subtalamico.

Neurotrasmettitori coinvolti nel controllo motorio

I neurotrasmettitori di tutte le classi sono coinvolti nel controllo del movimento (Tabella 1). La sintesi dei neurotrasmettitori avviene nel citoplasma neuronale a partire da precursori presenti nella dieta del soggetto; vengono quindi accumulati e concentrati in vescicole secretorie presinaptiche tramite trasportatori. Quando un neurone viene depolarizzato le vescicole si fondono con la membrana presinaptica e rilasciano il neurotrasmettitore nello spazio extracellulare. Da qui possono attivare recettori postsinaptici o possono essere riassorbiti a livello presinaptico attraverso specifici trasportatori e/o metabolizzati da specifici enzimi. Nei disturbi del movimento sono implicate in particolar modo tre classi di proteine neuronali: il trasportatore neuronale delle monoamine sottotipo 2 (VMAT2), i recettori della dopamina legati a proteine

Tabella 1. Neurotrasmettitori e striato.

Neurotrasmettitori	Strutture anatomiche
Dopamina Serotonina Noradrenalina Neurotensina Colecistochinina	Proiezioni troncoencefaliche
Dinorfina Glutammato Sostanza P	Proiezioni della corteccia cerebrale
GABA Somatostatina Enkefalina Neuropeptide Y	Neuroni striatali intrinseci
Acetilcolina	Interneuroni striatali
Ossido nitrico	Neuroni striatali

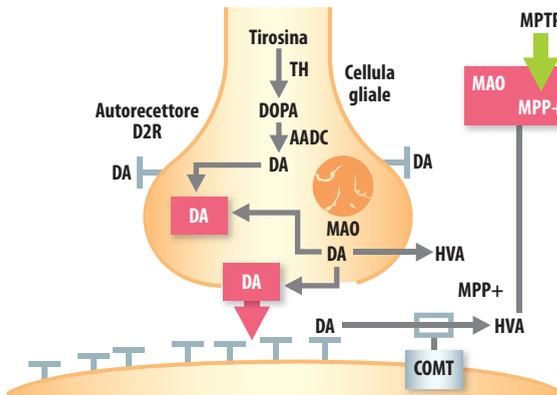
G (Figura 2) e il trasportatore di membrana della dopamina (DAT).

Recettori dopaminergici

Basi genetiche, proprietà strutturali, espressione e funzioni

I recettori per la dopamina sono divisi in due gruppi, sulla base della capacità

Figura 2. Il metabolismo della dopamina.



TH: tirosina idrossilasi; DOPA: L-3,4-diidrossifenilalanina; AADC: enzima decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici; MAO: monoammino-ossidasi; DA: dopamina; D2R: autorecettore dopaminergico; COMT: catecol-O-metil-transferasi; HVA: acido omovanillico; MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina; MPP+: 1-metil-4-fenilpiridinico.

di modulare la produzione di AMPc e delle proprietà farmacologiche: D1 (che comprende D1 e D5) e D2 (D2, D3 e D4). I membri di ogni classe condividono un elevato grado di omologia per i domini transmembrana.

I recettori della prima classe sono legati alla famiglia di proteine G chiamata Gas/olf, che stimolano la produzione di AMPc e si trovano esclusivamente sulla membrana post-sinaptica. I recettori D2 si accoppiano con Gai/o e il loro legame inibisce la produzione di adenilato-ciclastasi. D2 e D3 si trovano a livello sia post-sinaptico sia pre-sinaptico in corrispondenza dei neuroni dopaminergici. Le differenze genetiche più rilevanti si riscontrano a livello intronico: D1 e D5 infatti non contengono introni nelle loro sequenze codificanti, mentre i geni che codificano D2, D3 e D4 contengono ri-

spettivamente 6, 5, e 3 sequenze di introni, con la possibilità di numerose sequenze di splicing. Tutte le varianti che derivano da questi possibili riarrangiamenti hanno proprietà anatomiche, fisiologiche, di segnale e farmacologiche differenti.

In generale, in termini di sensibilità agli agonisti e agli antagonisti della dopamina, le sottoclassi sono molto differenti. Per la funzione di controllo del movimento (e anche del sistema di reward), la stimolazione concomitante dei recettori D1 e D2 è fondamentale in quanto essi sviluppano una azione sinergica; ciò è dimostrato dalla necessità di somministrare contemporaneamente agonisti selettivi per D1 e D2 per la stimolazione dell'espressione del gene c-fos nello striato.¹ Per le localizzazioni più frequenti si veda la Tabella 2.

Tabella 2. Sottotipi dei recettori dopaminergici.

Sottotipo	Localizzazione	Effetto più frequente della neurotrasmissione	Altre funzioni
D ₁	Aree nigrostriatali, mesolimbiche e mesocorticali (caudato e putamen), nucleus accumbens, substantia nigra, bulbo olfattivo, amigdala, corteccia frontale	Eccitatorio	Modifica i comportamenti mediati dai D ₂
D ₂	Striato, substantia nigra (pars compacta)	Inibitorio	Modifica la funzione dei trasportatori della dopamina
D ₃	Area limbica, striato, substantia nigra, area del setto, area tegmentale ventrale, ippocampo	Inibitorio	Simile ai D ₂
D ₄	Corteccia frontale, amigdala, ippocampo, ipotalamo, globus pallidus, substantia nigra e talamo	Inibitorio	Simile ai D ₂
D ₅	Neuroni piramidali della corteccia prefrontale, corteccia premotoria, corteccia cingolata, corteccia entorinale, substantia nigra, ipotalamo, ippocampo, giro dentato	Eccitatorio	Simile ai D ₁

Modificata dal riferimento bibliografico 2.

La maggior parte delle evidenze concorda che il controllo sull'attività locomotoria è funzione principalmente dei recettori D1, D2 e D3. I recettori della dopamina sono comunque coinvolti in molte altre funzioni: per esempio, D1 e D2 intervengono nella gratificazione e nel rinforzo (con implicazioni nella dipendenza da sostanze di abuso).³ D1 e D2 sono fondamentali per il funzionamento dei sistemi di apprendimento e di memoria, D3, D4 e D5, sebbene quest'ultimo in minor misura, hanno un ruolo in specifici aspetti delle funzioni cognitive.

Interazioni con altri sistemi neurotrasmettitoriali

Numerosi studi hanno dimostrato la relazione tra sistema serotoninergico e sistema dopaminergico, per quanto concerne sia la regolazione del tono dell'umore e del renard sia il controllo del sistema motorio. Limitatamente a quest'ultimo, numerose evidenze dimostrano l'influenza della serotonina sulla dopamina. Recenti studi hanno suggerito che, sebbene precedenti ricerche indicassero un ruolo inibitorio di questa, la 5-HT avrebbe un effetto facilitatorio sulla dopamina. Tale ipotesi è supportata da studi di microdialisi che hanno rilevato come l'esposizione alla 5-HT dello striato porti a un aumento dei livelli di dopamina. Si tratta però di una generalizzazione, in quanto gli agonisti dei recettori 5-HT_{1b} e 5HT₃ facilitano gli effetti dopaminergici, mentre alcuni di questi sono inibiti dagli agonisti dei 5HT_{2c}. I recettori 5HT_{2a} rivestono particolare interesse per l'affinità verso di essi degli antipsicotici di seconda genera-

zione rispetto ai recettori D₂, con poche eccezioni (amisulpride).⁴ Inoltre la serotonina modula l'azione di altri neurotrasmettitori, tra questi il GABA e il glutammato, e opera un meccanismo di regolazione (feedback) sui nuclei del rafe dorsale. I farmaci antipsicotici agiscono su questi sistemi recettoriali in maniera differente ed esplicano il proprio effetto a seconda dell'affinità per ciascuno di essi, ma inducono effetti collaterali. La classificazione degli antipsicotici in prima e seconda generazione si basa su questo (Tabella 3).

Tabella 3. Meccanismo d'azione degli antipsicotici.

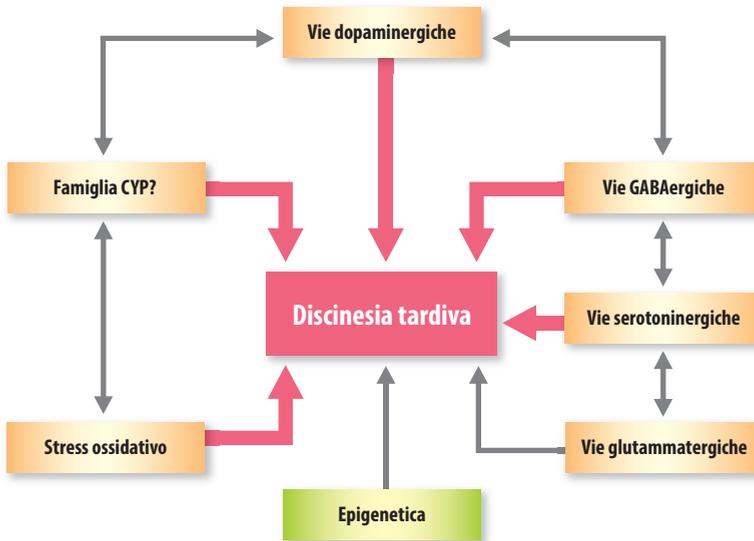
Farmaco	Meccanismo
Prima generazione	Antagonismo D ₂
Seconda generazione	Antagonismo D ₂
Clozapina	Antagonismo D ₁ e D ₂ e 5HT ₂ e 5HT ₃
Amisulpride	Antagonismo D ₂ e D ₃
Aripiprazolo	Agonismo e antagonismo dopaminergico

Modificata dal riferimento bibliografico 5.

Farmacogenetica della discinesia tardiva

Un numero consistente di studi caso-controllo è stato eseguito sui geni coinvolti nel metabolismo dei farmaci antipsicotici, come quelli sul citocromo P450 e dei geni connessi allo stress ossidativo (CYP), così come sui geni dei diversi neurotrasmettitori correlati. Questi studi hanno prodotto risultati che, sebbene a tutt'oggi controversi, appaiono sostanzialmente sovrapponibili per alcuni polimorfismi come CYP2D6* 10, DRD2A1a9Val,

Figura 3. Farmacogenetica delle discinesie tardive.



Taq1A, DRD3Ser9Gly, HTR2AT102C e MnSOD. Inoltre, gli studi di associazione genetica (GWAS) alla suscettibilità della discinesia tardiva hanno permesso di individuare l'associazione con rs7669317 su4q 24, gene Gli2, geni della via GABA e geni HSPG2.⁶ Inoltre, vista la persistenza dei sintomi spesso anche dopo la sospensione del farmaco, è possibile ipotizzare una componente epigenetica in particolare per la discinesia tardiva: alcuni studi sono attualmente in corso per valutare questa affermazione⁷ (Figura 3).

Farmaci che inducono disturbi del movimento

Non è corretto pensare che solo gli antipsicotici causino disturbi del

movimento in seguito al loro meccanismo d'azione che coinvolge i sistemi di controllo di quest'ultimo – dopaminergici, ma non solo. Altre classi di farmaci, utilizzate per il trattamento delle più svariate patologie, possono provocare la medesima sintomatologia. Per quanto concerne l'ambito neurologico e psichiatrico, sono stati descritti casi in corso di terapia con inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), anticonvulsivanti e litio.⁸ Sul versante internistico disturbi del movimento sono stati evidenziati con maggiore frequenza in corso di terapia con amiodarone, antistaminici, chinoloni, estrogeni e molecole utilizzate per dispepsia, vertigini e nausea⁹ (Tabella 4).

Tabella 4. Agonisti e antagonisti del recettore della dopamina che sono stati usati nella pratica clinica.

Farmaco	Principale applicazione clinica
Agonisti della dopamina	
Apomorfina	Malattia di Parkinson, disfunzione erettile
Bromocriptina	Malattia di Parkinson, tumori pituitari, iperprolattinemia, diabete mellito di tipo 2
Cabergolina	Tumori pituitari, iperprolattinemia
Fenoldopam	Iperensione
Pergolide	Malattia di Parkinson
Piribedil	Malattia di Parkinson
Pramipexolo	Malattia di Parkinson, sindrome delle gambe senza riposo, disturbo bipolare, depressione
Ropinirolo	Malattia di Parkinson, sindrome delle gambe senza riposo
Rotigotina	Malattia di Parkinson, disturbo bipolare, depressione
Antagonisti della dopamina	
Aloperidolo	Schizofrenia
Amisulpride	Schizofrenia, disturbo bipolare, depressione
Aripiprazolo	Schizofrenia, disturbo bipolare, depressione
Benperidolo	Schizofrenia
Bromopride	Nausea, gastroparesi
Clopentixolo	Schizofrenia
Clorpromazina	Schizofrenia
Clozapina	Schizofrenia
Domperidone	Nausea
Droperidolo	Schizofrenia, nausea
Flufenazina	Schizofrenia
Flupentixolo	Schizofrenia, depressione
Fluspirilene	Schizofrenia
Olanzapina	Schizofrenia, disturbo bipolare, depressione
Penfluridolo	Schizofrenia
Perazina	Schizofrenia
Perfenazina	Schizofrenia
Pimozide	Schizofrenia
Proclorperazina	Schizofrenia, nausea
Promazina	Schizofrenia
Quetiapina	Schizofrenia, disturbo bipolare, depressione
Risperidone	Schizofrenia
Sulpiride	Schizofrenia, depressione
Sultopride	Schizofrenia
Tiapride	Schizofrenia
Tietilperazina	Nausea
Tiotixene	Schizofrenia
Trifluoperazina	Schizofrenia
Trifluperidolo	Schizofrenia
Triflupromazina	Schizofrenia, nausea
Ziprasidone	Schizofrenia, disturbo bipolare, depressione

Modificata dal riferimento bibliografico 10.

Timing di insorgenza

È possibile stabilire una sorta di calendario di insorgenza del disturbo del movimento, a seconda del tempo di esposizione al farmaco; tale "scaletta" è sintetizzata nella Figura 4 e nella Tabella 5.

Distonia acuta

Nel 50% dei pazienti i primi segni di distonia compaiono entro 2 giorni dall'assunzione di un bloccante i recettori della dopamina (*dopamine receptor blocker agent*, DRBA), nel 90% dei casi entro 5 giorni; occasionalmente aumentano in maniera proporzionale all'incremento del dosaggio del farmaco. Due sono le ipotesi a sostegno di uno squilibrio colinergico-dopaminergico improvviso. La prima è un'iperfunzione dopaminergica con conseguente iperattività colinergica: a sostegno di tale

Tabella 5. Classificazione dei disturbi del movimento per modalità di insorgenza.

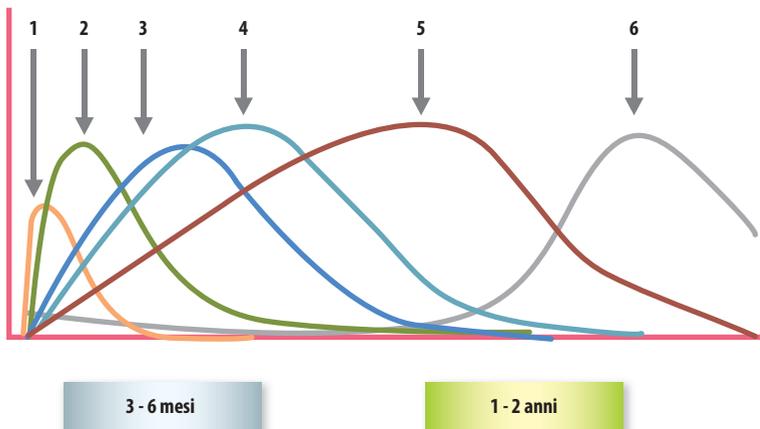
Acuti	Distonia
Subacuti	Acatisia, parkinsonismo iatrogeno
Cronici	Comuni Discinesia, distonia, acatisia tardiva Non comuni Mioclono, tic, tremore

ipotesi è stato documentato che la distonia migliora dopo somministrazione di anticolinergici e non si manifesta dopo somministrazione di levodopa e apomorfina in primati, prima dell'assunzione del farmaco. La seconda ipotesi è un'iperfunzione dopaminergica paradossa indotta dai DRBA.

Acatisia

L'incidenza di acatisia in pazienti psicotici trattati con DRBA varia dal 21%

Figura 4. Timing di insorgenza dei sintomi.



1. Distonia 2. Acinesia 3. Rigidità 4. Tremori 5. Acatisia 6. Discinesia tardiva

Modificata da Geenens, 2000.

al 30% e compare entro poche settimane (2-6) dall'introduzione del farmaco o dall'aumento del dosaggio. Il principale meccanismo patogenetico è rappresentato dal blocco dei recettori dopaminergici D2 a livello dello striato, così come dimostrato da studi PET e dall'induzione di acatisia da antagonisti dei recettori D2. Tale ipotesi comunque non consente di spiegare l'efficacia sia degli anticolinergici (biperidene, triesifenidile) sia degli anti-beta-adrenergici (propranololo) nei pazienti che presentano tale effetto collaterale.

Parkinsonismo iatrogeno

Il parkinsonismo iatrogeno si sviluppa nel 50-70% dei pazienti entro il primo mese dall'inizio del trattamento e nel 90% dei casi entro 3 mesi. Nel 60-70% dei casi la sospensione del farmaco, compatibilmente con la remissione

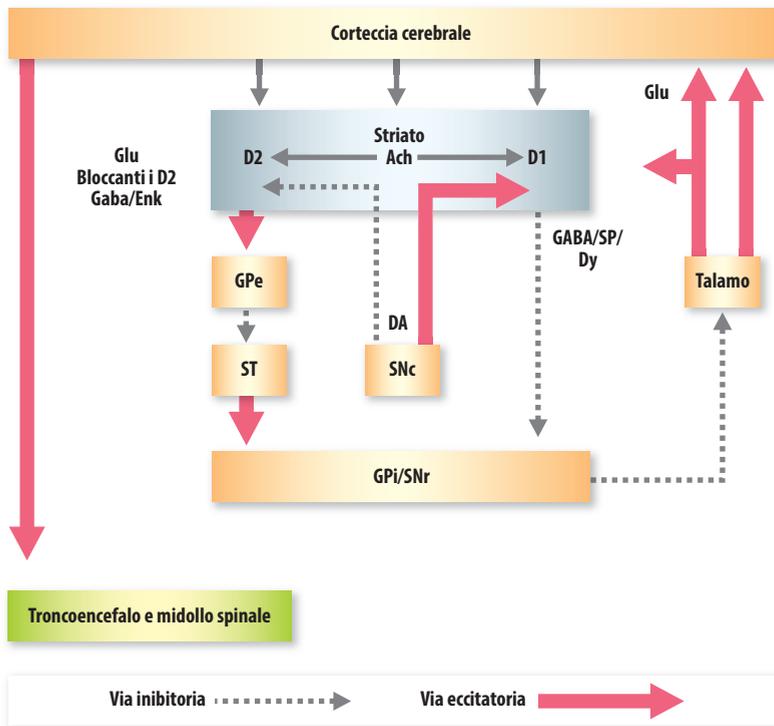
della patologia psichiatrica, può determinare sia la scomparsa entro 2 mesi sia la persistenza del parkinsonismo, o talvolta il suo peggioramento. Il blocco dei recettori D2 (Tabella 6) a livello dello striato porta a una disinibizione dei neuroni striatali contenenti GABA ed encefaline all'origine della via indiretta, senza alterare la via diretta. Da ciò conseguono disinibizione dei nuclei subtalami e aumento dell'inibizione GABAergica delle proiezioni talamo-corticali attraverso la facilitazione a livello delle proiezioni inibitorie a partire da GB/SNr. Questo tipo di comportamento è sovrapponibile al disturbo del circuito GB-movimento che si osserva nella malattia di Parkinson. L'occupazione dei recettori D2 è superiore all'80% in pazienti con parkinsonismo indotto da farmaci e tale percentuale è simile a quella documentata in pa-

Tabella 6. Farmaci che causano disturbi del movimento con maggiore frequenza.

Antipsicotici tipici	Fenotiazine: clorpromazina, proclorperazina, perfenazina, flufenazina, prometazina Butirrofenoni: aloperidolo Difenilbutilpiperidine: pimozide Benzamidi sostituite: sulpiride, levosulpiride, amisulpride
Antipsicotici atipici	Risperidone, olanzapina, ziprasidone, aripiprazolo, paliperidone
Depletori della dopamina	Reserpina, tetrabenazina
Antiemetici	Clebopride, metoclopramide
Bloccanti dei canali del calcio	Flunarizina, cinnarizina
Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI)	Citalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina
Antistaminici	Cetirizina, clorfenamina, ranitidina
Stabilizzatori dell'umore	Litio
Antiepilettici	Acido valproico, fenitoina
Immunosoppressori	Ciclosporina
Antiarritmici	Amiodarone
Antibiotici	Chinolonici, beta-lattamici, cefalosporine
Trattamenti ormonali	Estrogeni

Modificata dal riferimento bibliografico 11.

Figura 5. Fisiopatologia del parkinsonismo indotto da farmaci.



DA: dopamina; GPe: globus pallidus esterno; GPi: globus pallidus interno; SNr: substantia nigra reticulata; SNC: substantia nigra compacta.

Modificata dal riferimento bibliografico 11.

zienti affetti da malattia di Parkinson (Figura 5).

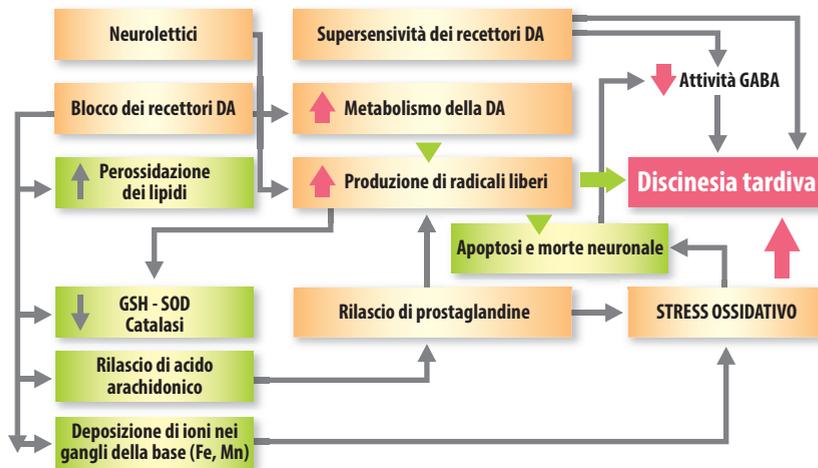
Discinesia tardiva

La fisiopatologia della discinesia tardiva non è del tutto nota, ciononostante sono stati proposti diversi modelli eziopatogenetici. Il modello stress-diatesi considera come stressor il tipo, il dosaggio e la durata dell'antipsicotico (o altro farmaco) usato; in questo modello la diatesi è una condizione

che aumenta la suscettibilità a sviluppare la patologia, ad esempio anomalie motorie presenti nei pazienti naïve affetti da schizofrenia, una predisposizione genetica a disturbi del movimento in generale o processi degenerativi cerebrali.^{12,13}

Un ruolo centrale è rappresentato dalla supersensibilità dei recettori post-sinaptici della dopamina secondaria a un blocco di lunga durata dei recettori della via nigrostriatale. È presente inol-

Figura 6. Discinesia tardiva.



DA: dopamina.

Modificata dal riferimento bibliografico 16.

tre un'alterazione del sistema neuro-nale GABAergico, con riduzione dell'attività della decarbossilasi dell'acido glutammico a livello della substantia nigra, del globus pallidus e dei nuclei subtalami. Anche il sistema colinergico è interessato, attraverso una degenerazione e/o danno degli interneuroni colinergici striatali.¹⁴

Studi di neuroimaging hanno dimostrato che in pazienti schizofrenici i livelli di colina nei gangli della base sono superiori alla norma, e ciò è indice di perdita di neuroni colinergici, così come nel nucleo lenticolare di pazienti schizofrenici con discinesia tardiva¹⁵ (Figura 6).

Sindromi infantili

I quadri psicopatologici a esordio nell'infanzia e nell'adolescenza che richiedono un intervento farmacologico

sono numerosi. Una stima effettuata negli Stati Uniti, su dati rilevati dal 1993 al 2002, mostra come le visite neuropsichiatriche e, con esse, le prescrizioni di farmaci tra i quali gli antipsicotici (di seconda generazione nel 92,3% delle prescrizioni) siano aumentate da circa 201.000 nel 1993 a 1.224.000 nel 2002. L'intervento medico era richiesto prevalentemente per disturbi del comportamento dirompente, disturbi dell'umore, disturbi pervasivi dello sviluppo, ritardo mentale e disturbi psicotici.¹⁷ Per questi ultimi, in particolare per la schizofrenia a esordio precoce, studi preclinici suggeriscono la presenza di cambiamenti di notevole rilevanza a livello della corteccia prefrontale sul sistema dopaminergico nel corso dell'adolescenza.¹⁸ Tali mutamenti includono una riduzione della densità delle cellule dopaminergiche, dei picchi ba-

sali dei livelli di dopamina, del turnover della dopamina e della concentrazione dei recettori D1 e D2 nello striato.¹⁹ Ciò non solo porta a delle considerazioni di tipo terapeutico per la patologia di base, ma spiega anche la maggiore suscettibilità a sviluppare sintomi extrapiramidali in questa fase dello sviluppo. Va però considerato che anche in questa popolazione di soggetti il rischio è correlato alla dose e al tempo di esposizione, nonché alla molecola utilizzata.²⁰ Per esempio, una delle molecole più utilizzate per i disturbi psichiatrici in adolescenza è aripiprazolo, che sebbene sia considerato un atipico più

volte è stato indicato come causa di disturbi del movimento. Nell'infanzia, peraltro, sono molto utilizzate anche altre molecole che possono provocare disturbi del movimento, come metoclopramide.

Particolare attenzione in queste fasce di età richiede la diagnosi differenziale con altri disturbi come la corea di Sydenham, le stereotipie frequentemente osservate nei soggetti affetti da disturbo dello spettro autistico – ma anche nei soggetti a sviluppo “neurotipico” in particolari condizioni stressanti o che causino ansia – e la sindrome di Tourette.

Bibliografia

- Hasbi A, O'Dowd BF, George SR. Dopamine D1-D2 receptor heteromer signaling pathway in the brain: emerging physiological relevance. *Molecular brain* 2011;4:26.
- Jankovic J, Uhl GR. The neuropharmacological basis of hyperkinetic movement disorders. Continuing Education Monograph, 2005.
- Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(1):217-38.
- Sasaki-Adams DM, Kelley AE. Serotonin-dopamine interactions in the control of conditioned reinforcement and motor behavior. *Neuropsychopharmacol* 2001;25(3):440-52.
- Rossi F, Cuomo F, Riccardi C. Farmacologia. Principi di base e applicazioni terapeutiche. Minerva Medica 2005.
- Lee HJ, Kang SG. Genetics of tardive dyskinesia. *Int Rev Neurobiol* 2011;98:231-64.
- Csoka AB, Szyf M. Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: a potential new field in medicine and pharmacology. *Med Hypotheses* 2009;73(5):770-80.
- Fox SH, Chuang R, Brotchie J. Serotonin and Parkinson disease: on movement, mood, and madness. *Mov Disorder* 2009;24(9):1255-66.
- Chouinard G. Interrelations between psychiatric symptoms and drug-induced movement disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31(3):177-80.
- Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 2011;63:182-217.
- Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol* 2012;8(1):15-21.
- Yassa R, Nair NP, Iskander H, Schwartz G. Factors in the development of severe forms of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1990;147(9):1156-63.
- Yassa R, Nair NP. A 10-year follow-up study of tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86(4):262-6.
- Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, et al. Tardive Dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 1: Pathophysiology and mechanism of induction. *Can J Psychiatry* 2005;50(9):541-7.
- Ando K, Takei N, Matsumoto H, et al. Neural damage in the lenticular nucleus linked with tardive dyskinesia in schizophrenia: a preliminary study using proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophr Res* 2002;57(2-3):273-9.
- Kulkarni SK, Naidu PS. Pathophysiology and drug therapy of tardive dyskinesia: current concepts and future perspectives. *Drugs Today (Barc)* 2003;39(1):19-49.
- Olsson M, Blanco C, Liu L, et al. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(6):679-85.
- Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1982;17(4):319-34.
- Kumura S, Oberstar JV, Sikich L, et al. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34(1):60-71.
- Pringsheim T, Panagiatopoulos, Davidson J, Ho J. Evidence Based Recommendations for monitoring safety of second generation antipsychotics in children and youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;20(3):218-33.

Scale cliniche

4

Lucia Ricciardi, Michele Tinazzi

Per essere valida una scala clinica deve possedere alcune caratteristiche importanti: deve essere semplice, di facile eseguibilità, veloce ma al tempo stesso accurata e riproducibile dallo stesso esaminatore e tra osservatori differenti. La necessità di creare scale cliniche per i disturbi del movimento nacque dall'esigenza di esprimere una valutazione oggettiva che documen-

tasse i risultati delle terapie in termini di efficacia. Infatti, negli anni Cinquanta, con l'avvento della levodopa e della chirurgia stereotassica, si rese necessario l'utilizzo di mezzi di quantificazione pre- e post-terapia per la malattia di Parkinson e per gli altri disturbi del movimento. Negli anni successivi vennero poi costruite numerose scale, soprattutto per far fronte

Tabella 1. Scale cliniche per la valutazione dei disturbi del movimento.

Nome	Sintomo valutato	Pro	Contro	Tempo di esecuzione (minuti)
SAS ¹	Bradicinesia, rigidità e tremore	Facile, veloce, buona attendibilità, non richiede un training specifico	Sbilanciata nella suddivisione degli item	10
UPDRS ²	Bradicinesia, rigidità e tremore	Buona attendibilità intra- e interesaminatore; molto utilizzata	Non specifica per parkinsonismo indotto da farmaci; richiede personale esperto	10
BAS ³	Acatisia	Valutazione della consapevolezza e del disagio soggettivo, valutazioni del paziente in varie posizioni	Non valuta eventuali altri sintomi	5-10
AIMS ⁴	Discinesie	Facile, veloce, non richiede un training specifico, buona attendibilità intra- e interesaminatore	Non valuta altri sintomi (tremore, rigidità, ecc.); poco specifica	5-10
ESRS ⁵	Parkinsonismo, acatisia, discinesie, distonia	Valuta tutti i possibili sintomi; dà una valutazione clinica globale	Complessa, necessita di personale specializzato	10

AIMS: Abnormal Involuntary Movements Scale; BAS: Barnes Akathisia Scale; ESRS: Extrapyramidal Symptom Rating Scale; SAS: Simpson-Angus Scale; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

alla necessità di avere un mezzo di quantificazione oggettivo e standardizzato per i trial clinici e consentire il confronto fra casistiche di pazienti afferenti a strutture differenti negli studi clinici multicentrici (Tabella 1).

L'esame neurologico e l'osservazione mirata agli effetti collaterali da farmaci fanno parte della visita clinica del paziente trattato con farmaci psicoattivi. L'identificazione di scale di valutazione con le migliori proprietà psicometriche è importante per la qualità della descrizione clinica dei pazienti; inoltre, nei disturbi del movimento è importante determinare le variazioni nel tempo dei punteggi di tali scale, poiché riflettono la progressione della malattia e sono rilevanti nella valutazione dell'eventuale effetto dei trattamenti.

Le scale cliniche oggi a disposizione sono numerose, alcune specifiche per sintomo, altre specifiche per i disturbi del movimento indotti da farmaci.

Parkinsonismo indotto da farmaci

Esistono circa venti scale per la valutazione del parkinsonismo indotto da farmaci, ma quelle veramente valide e attendibili sono poche.

Fra tutte, la Simpson-Angus Scale (SAS)¹ è stata la prima scala specifica ed è stata la più utilizzata ma anche la più criticata per la valutazione del parkinsonismo da antipsicotici. La scala è composta da dieci item che valutano i segni clinici obiettivi: il cammino, la rigidità agli arti superiori (alla spalla, al gomito e al polso), agli arti inferiori e al capo, il riflesso glabellare, il tremore e la scialorrea. A ciascun item

viene assegnato un punteggio da 0 a 4 in base alla gravità del sintomo. Ha una buona validità e una buona riproducibilità interosservatore, è facile da utilizzare nella pratica clinica e anche da medici non specialisti dei disturbi del movimento; inoltre è veloce, infatti viene eseguita in circa 10 minuti. Tuttavia la distribuzione degli item non è bilanciata, dei dieci item infatti uno è per la valutazione del cammino/bradicinesia, sei per la rigidità delle varie parti corporee e uno per il tremore; manca una valutazione soggettiva dei sintomi da parte del paziente.

Molti specialisti concordano sull'utilizzo della Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)² per la valutazione dei sintomi e segni di parkinsonismo indotto da farmaci: introdotta nel 1987, è la scala più usata per la valutazione dei sintomi della malattia di Parkinson. Recenti applicazioni su pazienti psichiatrici ne hanno mostrato un'eccellente proprietà di quantificazione della malattia; è necessario tuttavia dimostrarne l'accuratezza in questa popolazione di pazienti. L'UPDRS è caratterizzata da sei parti che esplorano diversi domini della malattia:

- parte I: funzioni cognitive, comportamento e umore;
- parte II: attività della vita quotidiana;
- parte III: valutazione motoria;
- parte IV: complicanze motorie della terapia;
- parte V: stadio di malattia secondo Hoehn e Yahr;
- parte VI: scala di Schwab ed England per la valutazione delle attività della vita quotidiana.

La parte che è più utilizzata per la valutazione dei sintomi del parkinsonismo indotto da farmaci è la III, la scala per l'esame motorio, che valuta numerosi item quali cammino, linguaggio, espressione facciale, tremore, rigidità, bradicinesia e instabilità posturale. A ciascun item viene attribuito un punteggio da 0 a 4 in base alla gravità. Il punteggio totale della parte III va da 0 a 108: più alto è il punteggio, più grave è la compromissione.

Acatisia indotta da farmaci

L'acatisia è un sintomo molto frequente e particolarmente disabilitante nei pazienti trattati con farmaci psicoattivi. È molto difficile quantificare in maniera standardizzata le caratteristiche obiettive e soggettive di tale entità clinica e lo è ancora di più creare una scala che possa aiutare in questo intento clinico. La scala dell'acatisia di Barnes (BAS),³ nella sua forma originale e nella sua forma modificata, è la più utilizzata nella pratica clinica per la valutazione dell'acatisia indotta da farmaci. È costituita da due parti: la prima parte è una valutazione obiettiva della sintomatologia, la seconda è una valutazione soggettiva del paziente e comprende la quantificazione della consapevolezza del sintomo e la quantificazione del disagio soggettivo legato alla sintomatologia. A ciascuno di questi item viene attribuito un punteggio da 0 a 3 secondo la gravità. Infine, viene eseguita una valutazione clinica globale del disturbo, quantificata con un punteggio da 0 a 5. Ciascun item è valutato con il paziente seduto, in piedi e sdraiato. Questa scala è di facile somministrazione

e ha il vantaggio di quantificare la valutazione soggettiva dell'acatisia da parte del paziente e di considerare varie condizioni cliniche (paziente seduto, in piedi e sdraiato); inoltre viene eseguita una valutazione globale del sintomo.

Discinesie indotte da farmaci

Esistono numerose scale per la valutazione delle discinesie indotte da farmaci: la Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS),⁴ messa a punto negli anni Settanta, è la più usata nella pratica clinica. È strutturata in maniera specifica per le discinesie e non comprende la valutazione di altri sintomi come il tremore o la rigidità, tipici del parkinsonismo indotto da farmaci. È costituita da 12 domande: le prime sette valutano i movimenti di faccia, arti e tronco, le tre successive chiedono di esprimere giudizi globali sulla gravità dei movimenti involontari, sul disagio e la compromissione che essi causano e sulla consapevolezza del soggetto circa i propri movimenti involontari e le ultime due sono riferite alle condizioni della dentatura. Le prime dieci domande, valutate con un punteggio da 0 a 4, considerano la gravità del disturbo, ma non la frequenza con cui si manifesta, mentre le ultime due sono dicotomiche. Una guida all'esame del paziente accompagna la scala in modo da garantire una procedura di esame e di valutazione standardizzata. L'AIMS è innanzi tutto una scala per una valutazione generale, poiché esamina tutti i movimenti involontari nella loro globalità, senza tener conto del tipo specifico di disturbo; è rapida e di facile esecuzione.

Scale cliniche per sintomi combinati

Alcune scale sono state create con lo scopo di fornire una valutazione generale della sintomatologia che caratterizza i disturbi del movimento indotti da farmaci. Queste scale sono multidimensionali e valutano le discinesie, il parkinsonismo, l'acatisia e la distonia. Per la loro completezza e complessità risultano tuttavia poco maneggevoli nella pratica clinica e richiedono tempo e personale qualificato per la somministrazione. L'Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS)⁵ è stata creata per valutare la presenza di quattro tipi di disturbi del

movimento indotti da farmaci: parkinsonismo, acatisia, discinesie e distonia. I vari item esplorano i movimenti espressivi automatici, la bradicinesia, la rigidità, il movimento e la postura, il tremore, l'acatisia, l'ipersalivazione e la presenza di distonia. La gravità dei sintomi è valutata da 0 = assente a 6 = massima gravità. Per l'item relativo al tremore è stata adottata una modalità particolare di valutazione che tiene conto sia della gravità sia della frequenza dei sintomi, per cui un disturbo di una determinata gravità avrà un punteggio diverso a seconda che sia occasionale, frequente o costante.

Bibliografia

1. Simpson GM, Angus JWS. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1970;212:11-9.
2. Fahn S, Elton RL. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale in Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ, Macmillan Healthcare Information, 1987.
3. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989;154:672-6.
4. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. US Department of Health, Education and Welfare. National Institute of Mental Health 1976:338.
5. Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L, et al. Extrapyramidal rating scale. *Can J Neurol Sci* 1980;7:233-9.

Epidemiologia e fattori di rischio

5

Eugenio Aguglia, Andrea de Bartolomeis, Francesca Magnano San Lio

Le discinesie tardive (DT), osservate già nel 1919 da Kraepelin in pazienti drug naïve, inizialmente vennero ascritte alla categoria dei “fenomeni spasmodici”. Nel secolo scorso le DT secondarie al trattamento con antipsicotici non sempre erano correttamente inquadrare come effetti delle terapie, ma più spesso venivano interpretate come caratteristiche specifiche della patologia schizofrenica. Studi successivi hanno chiarito la stretta correlazione tra farmaci antipsicotici di prima generazione (neurolettici) e DT, documentando inoltre che anche con gli antipsicotici di seconda generazione, in un primo tempo ritenuti sicuri rispetto ai disturbi del movimento, si verifica tale effetto collaterale.

I dati epidemiologici sull'incidenza dei disturbi del movimento indotti da farmaci sono contrastanti, anche perché molti degli studi effettuati in tal senso utilizzano una diversa metodologia di ricerca. Infatti la maggior parte dei dati deriva da analisi post hoc effettuate su casistiche selezionate per la valutazione clinica e per gli effetti in termini di efficacia e tollerabilità dei trattamenti farmacologici. Da queste ricerche emerge con evidenza la maggiore incidenza della DT nella popolazione trattata con an-

tipsicotici tipici, o di prima generazione, correlata a una maggiore occupazione recettoriale degli stessi. Studi condotti con alcuni antipsicotici di seconda generazione hanno evidenziato un'incidenza di disturbi del movimento simile a quella documentata con i neurolettici.

I tassi di prevalenza stimati vanno dallo 0,5% al 65%, con una media nei Paesi occidentali del 20%. La Tabella 1 riassume l'incidenza dei disturbi del movimento indotti da farmaci, come evidenziato nello studio CATIE.¹

Tabella 1. Incidenza dei disturbi del movimento indotti da farmaci (esclusa discinesia tardiva).

Disturbo del movimento	Incidenza
Parkinsonismi	10-15%
Acatisia	21-75%
Catatonìa	Sconosciuta
Sindrome neurolettica maligna	0,02%

Modificata dal riferimento bibliografico 1.

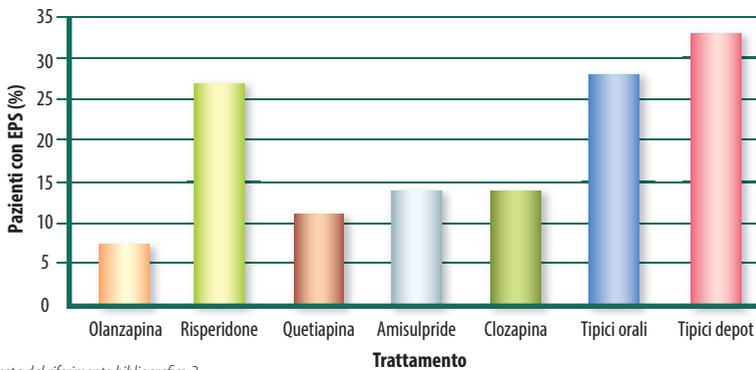
Epidemiologia dei disturbi del movimento

Novick et al.² hanno condotto uno studio osservazionale, prospettico, della durata di 3 anni (studio SOHO: Schizophrenia Outpatient Health Outcomes), con l'intento di valutare la fre-

quenza e il timing di insorgenza di sintomi extrapiramidali (EPS) e DT in soggetti affetti da schizofrenia che iniziavano un trattamento con un farmaco antipsicotico (olanzapina, risperidone, quetiapina, amisulpride, clozapina, antipsicotici tipici in formulazione orale o depot), su un totale di oltre 10.000 pazienti da 10 Paesi. In particolare sono stati selezionati due gruppi omogenei di pazienti, di cui uno trattato con olanzapina e l'altro con uno dei farmaci antipsicotici sopra elencati. I ri-

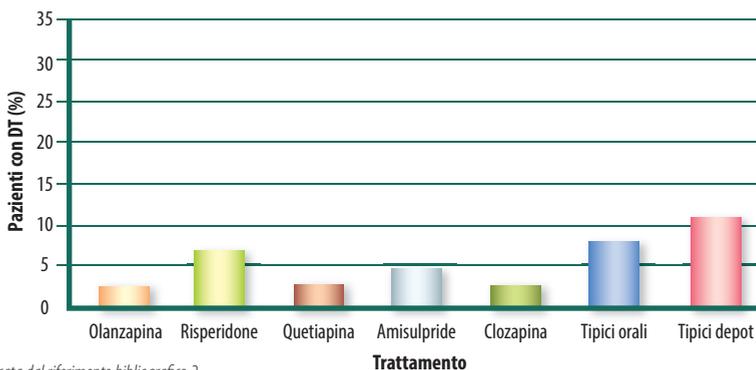
sultati hanno messo in evidenza differenze statisticamente significative tra i due gruppi, in particolare in relazione all'incidenza di EPS che oscillava dal 7,7% nel gruppo olanzapina rispetto al 32,8% nel gruppo di pazienti trattati con antipsicotici tipici (Figura 1). L'esordio di EPS si osservava nel corso dei primi 3 mesi di trattamento, e in misura maggiore nei pazienti che assumevano antipsicotici tipici in formulazione sia orale sia depot, ma anche con risperidone e amisulpride. Nes-

Figura 1. Incidenza di sintomi extrapiramidali.



Modificata dal riferimento bibliografico 2.

Figura 2. Incidenza di discinesia tardiva.



Modificata dal riferimento bibliografico 2.

suna differenza significativa era osservabile confrontando olanzapina vs clozapina. La DT era presente nel 2,8% dei pazienti del gruppo olanzapina, rispetto all'11,1% nei pazienti del gruppo antipsicotici tipici in formulazione sia orale sia depot. Risperidone era associato a un rischio di DT 2,7 volte maggiore rispetto a olanzapina (Figura 2). L'aumento lineare dell'incidenza confermava i risultati di Kane et al.,³ che in precedenza avevano rilevato un'incidenza cumulativa di DT del 5% a 1 anno, del 19% a 4 anni e del 26% a 6 anni in pazienti trattati con antipsicotici di prima generazione. L'incidenza di DT risulta comunque considerevolmente diminuita dopo 15 anni di trattamento.⁴

Ghaemi et al.⁵ e Lee et al.⁶ hanno condotto studi naturalistici dai quali sono emersi alti tassi di prevalenza di DT anche con gli antipsicotici di seconda generazione e tassi di incidenza sovrapponibili tra le due classi di farmaci. Correll e Schenk⁷ riferivano una percentuale di incidenza di DT del 3,95% nei pazienti in trattamento con antipsicotici di seconda generazione vs 5,5% nei pazienti in trattamento con antipsicotici tipici; i tassi di prevalenza erano rispettivamente del 13,1% e del 32,4%. Stratificando per l'età, l'incidenza di DT è risultata del 2,98% per gli antipsicotici di seconda generazione vs 7,7% per gli antipsicotici di prima generazione negli adulti e del 5,2% vs 5,2% negli anziani. Da sottolineare il dato relativo alla prevalenza nella popolazione drug naïve, pari al 15,6%. Paliperidone sembra avere un comportamento simile a quello di risperidone da cui deriva.

Per aripiprazolo, gli studi che valutano il profilo costo-efficacia in termini di effetti collaterali sul movimento sono in fase iniziale, pur essendo già documentato in letteratura⁸ il rischio di insorgenza di DT nella misura dell'8%.

Rummel-Kluge et al.,⁹ attraverso la valutazione di farmaci ad azione anti-Parkinson, sottolineano che l'antipsicotico in seguito al cui uso è maggiormente richiesto tale trattamento aggiuntivo è risperidone, seguito da ziprasidone e zotepina.

Fattori di rischio

La Tabella 2 elenca i fattori di rischio che possono determinare l'insorgenza di disturbi del movimento, anche se per tali fattori non è documentata una causalità lineare, ma solo un probabile aumento della vulnerabilità a presentare tali effetti collaterali.

Tabella 2. Fattori di rischio per disturbi del movimento indotti da farmaci.

Età avanzata
Sesso femminile
Etnia (afroamericani)
Presenza (precoce) di sindromi extrapiramidali
Dose e durata dell'esposizione agli antipsicotici (in particolare di prima generazione)
Alto numero di "vacanze" terapeutiche
Farmaci anticolinergici, litio
Deficit neurologici e malattie cerebrali organiche
Sintomi negativi e disturbi del pensiero
Sintomi cognitivi
Abuso di alcool e farmaci
Fumo di sigaretta
Diabete mellito
Menopausa
Familiarità per schizofrenia e/o disturbi affettivi
Familiarità positiva per disturbi del movimento indotti da farmaci

Modificata dai riferimenti bibliografici 10 e 11.

Età avanzata

Spesso gli antipsicotici vengono utilizzati nel trattamento dei disturbi del comportamento e in altre patologie psichiatriche dell'anziano. A seconda degli studi presi in considerazione e dell'età dei pazienti inclusi (maggiore è l'età, maggiore è la prevalenza stimata), in soggetti >40 anni è riportata una prevalenza di DT da 3 a 6 volte superiore a quella di soggetti più giovani, nonché una maggiore gravità e persistenza dei sintomi; questa tendenza è ancora più evidente in caso di esposizione ad antipsicotici classici. Ciò che rende più complesso effettuare studi su questa popolazione è che sono riportati alti tassi di DT di tipo primario; inoltre la frequente comorbilità con altri disturbi del movimento e con patologie organiche impone spesso una polifarmacoterapia. In tali pazienti le patologie neuro-organiche non sembrano essere correlate con un più alto rischio di DT; al contrario le patologie psichiatriche sono associate a un aumento del rischio, pertanto sembrerebbero essere il fattore di rischio più importante.

Il rischio di sviluppare un disturbo del movimento indotto da farmaci in questi soggetti è massimo nel primo anno di trattamento, per poi raggiungere una sorta di plateau dopo circa un anno. Tale rischio massimo precoce potrebbe essere spiegato dalla riduzione del numero e della plasticità dei neuroni dopaminergici nel cervello anziano, che, quindi, ha una minore "riserva funzionale" alle perturbazioni indotte da farmaci che bloccano i recettori della dopamina. Per quanto concerne gli antipsicotici di seconda ge-

nerazione, clozapina¹² sembra associarsi a un rischio molto basso di sviluppare DT, ma il suo uso nella popolazione anziana è limitato da altri effetti collaterali, quali agranulocitosi e leucopenia. Per quanto concerne quetiapina, sebbene le evidenze in questa fascia di età siano ancora limitate, essa sembra essere associata a un basso rischio di insorgenza di disturbi del movimento.

Sesso femminile e menopausa

Le donne sembrerebbero maggiormente suscettibili a sviluppare disturbi del movimento indotti da farmaci, in particolare in postmenopausa, con sintomi più severi e localizzazioni principali diverse rispetto agli uomini: l'incidenza a livello periorale, della testa, del tronco, delle mani e delle ginocchia risulta infatti superiore nelle donne, mentre per le altre localizzazioni non vi sarebbero differenze significative. Le spiegazioni possibili per questa maggiore associazione con il sesso femminile potrebbero essere le seguenti:

- nella maggior parte degli studi le donne sono in media più anziane degli uomini, avendo un'aspettativa di vita superiore (l'età correla con una maggiore gravità della patologia);
- le donne sembrerebbero sviluppare patologie psicotiche in età più avanzata rispetto agli uomini (l'esposizione più tardiva ai farmaci antipsicotici correla con l'induzione dei disturbi del movimento);
- nelle prime età della vita gli estrogeni svolgono un ruolo protettivo, grazie alla propria attività antidopaminergica: in questo senso, la menopausa

farebbe venire meno questo fattore protettivo.

Presenza precoce di disturbi del movimento

Una precoce ipofunzione dopaminergica (manifestata dalla vulnerabilità a sviluppare reazioni distoniche acute e parkinsonismi indotti farmaci) sembrerebbe aumentare il rischio di sviluppare successivamente la supersensibilità dei recettori per la dopamina e quindi la DT.¹³

Sintomi psichiatrici

Chouinard¹⁴ nel 2004 sottolineava la correlazione tra sintomatologia psichiatrica e disturbi del movimento indotti da farmaci. Tale correlazione è ancor più importante per il clinico, in quanto spesso i sintomi parkinsoniani sono simili ai sintomi negativi della schizofrenia: per esempio, la *maschera del parkinsoniano* e la bradicinesia possono essere confuse con appiattimento affettivo e rallentamento motorio, così come l'*acatisia* può essere interpretata come agitazione, ansia o insonnia e la distonia e la discinesia con i manierismi tipici della schizofrenia. Un'incertezza diagnostica che diventa rilevante se questi sintomi vengono trattati con gli stessi farmaci antipsicotici, che probabilmente ne sono la causa. Inoltre, nei soggetti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo i disturbi del movimento indotti da farmaci si associano a un peggioramento della sintomatologia negativa, con un aumentato rischio di suicidio in particolare nei soggetti con punteggi elevati per depressione e ansia.

Fumo di sigaretta

Dal punto di vista fisiopatologico non stupisce come in letteratura numerosi studi epidemiologici affermino che il fumo di sigaretta è correlato con un più basso rischio di sviluppare una malattia di Parkinson idiopatica: l'esposizione alla nicotina sembra quindi essere un fattore protettivo contro questo invalidante disturbo. Per quanto concerne la DT, sulla base delle medesime considerazioni, il ragionamento potrebbe essere invertito. Il fumo di sigaretta è associato a un più alto rischio di sviluppare DT e ne accelera il decorso. La spiegazione suggerita¹⁵ è che nei fumatori trattati con neurolettici si riscontrerebbe un aumento dell'attività dopaminergica a causa dell'ipersensibilità indotta dalla nicotina sui recettori della dopamina. Quindi i soggetti fumatori in terapia con antipsicotici potrebbero sviluppare una maggiore ipersensibilità dei recettori dopaminergici a livello nigrostriatale e mesolimbico, a causa della combinazione di blocco recettoriale da neurolettici e ridotto turnover della dopamina causato dalla nicotina. Lo studio di Diehl et al.¹⁵ dimostra inoltre come vi sia una correlazione diretta tra il numero di sigarette fumate in un giorno all'atto dello sviluppo dei sintomi e la gravità del disturbo del movimento indotto dal farmaco, in particolare del distretto oro-facciale. La relazione non sarebbe altrettanto stretta con gli anni di tabagismo e il numero di pacchetti di sigarette per anno negli anni precedenti. La riduzione del numero di sigarette al giorno mostra un rapporto direttamente proporzionale con la riduzione della gravità dei sin-

tomi. Un'altra considerazione necessaria è che un maggiore numero di sigarette è associato con una maggiore presenza di sintomi negativi della schizofrenia di base, e questo perché l'esposizione alla nicotina causa un miglioramento dell'elaborazione sensoriale, della memoria di lavoro e dell'attenzione selettiva.¹⁶

Abuso di sostanze

La prevalenza di abuso di sostanze nel corso della vita di soggetti affetti da schizofrenia è di circa il 50%.¹⁷ Le sostanze maggiormente utilizzate, escludendo il tabacco, sono alcool, cannabis e cocaina. La cosiddetta "doppia diagnosi" ha un impatto negativo sulla patologia psicotica in termini sintomatologici e di decorso. Le sostanze psicoattive interagiscono con gli antipsicotici nello sviluppo di EPS, infatti esse agiscono sui gangli della base sia acutamente sia cronicamente. La cocaina si associa con maggiore frequenza ad acatisia, discinesia, distonia e parkinsonismi¹⁸ e il suo uso cronico comporta modificazioni anatomiche a livello nigrostriatale. Essa sembra essere la sostanza che con maggiore frequenza si associa a EPS nei soggetti schizofrenici.¹⁹ L'alcool, in acuto, altera il funzionamento dei gangli della base e anch'esso in cronico modifica l'anatomia e la funzione dello striato²⁰ e può causare tremore essenziale. Inoltre l'astinenza da alcool si associa a segni di iperattività del sistema nervoso autonomo con tremori, ipercinesia o parkinsonismi. L'uso di cannabis sembra esacerbare i parkinsonismi in corso di schizofrenia.

Tutti gli studi che hanno avuto come

partecipanti soggetti con doppia diagnosi presentano una serie di fattori di confondimento di tipo socio-demografico, sintomatologico (valutazione della presenza di sintomi positivi e/o negativi, presenza di disturbi dell'umore) e, non ultimo, di valutazione della terapia antipsicotica realmente effettuata.²¹

Disabilità intellettiva e patologie cerebrali organiche

La disabilità intellettiva si presenta con una serie di correlati estremamente complessa, tra cui deficit nei comportamenti adattativi, disturbi psichiatrici e comportamenti problematici, nonché disabilità di tipo fisico. Da molti viene sostenuto che per i soggetti affetti da alterazioni del funzionamento l'intervento più sicuro è quello psicologico di tipo ri- e abilitativo.²² Ciononostante, l'intervento psicofarmacologico resta il più utilizzato per la gestione dei comportamenti problematici e delle patologie psichiatriche associate; in particolare, gli antipsicotici sia di prima sia di seconda generazione vengono utilizzati in maniera continuativa e per molti anni, esponendo questi soggetti a un maggiore rischio di complicanze di tipo internistico e neurologico, non ultima la DT. Il livello di funzionamento cognitivo e l'età correlano significativamente con il rischio di sviluppare un disturbo del movimento indotto da farmaci. L'età avanzata è di per sé un fattore di rischio, come abbiamo già visto, ma in queste situazioni di lunga cronicità si associa a un'esposizione farmacologica di durata estremamente lunga e, soprattutto per i soggetti affetti da Di-

sturbo dello Spettro Autistico, a una somministrazione di numerose molecole diverse per mancata risposta o scarso controllo dei comportamenti problematici.²³

Oltre al Disturbo dello Spettro Autistico, altri disturbi di asse I si associano frequentemente a disabilità intellettiva: per esempio, nei soggetti non verbali è spesso frequente la diagnosi di alterazioni del tono dell'umore e agitazione psicomotoria, che vengono inserite nello spettro bipolare, e della schizofrenia stessa. Le localizzazioni più frequenti sono quelle del distretto oro-facciale, ma sono descritte anche quelle generalizzate, in special modo quando chi effettua l'osservazione è esperto, per le difficoltà legate alla possibile presenza di tic e movimenti stereotipati riconducibili alla patologia di base.

Familiarità

Studi effettuati su fratelli di soggetti affetti da schizofrenia trattati con antipsicotici e affetti da disturbi del movimento hanno dimostrato come i fratelli naïve abbiano in ogni caso un rischio maggiore di sviluppare patologie spontanee del movimento.²⁴ Nei parenti dei soggetti indice esiste inoltre una tendenza a sviluppare il disturbo quando esposti, e questo indipendentemente dall'età e dal dosaggio dell'antipsicotico.²⁵

Diabete mellito

Sebbene la maggior parte degli studi epidemiologici riporti il diabete come fattore di rischio, a tutt'oggi non è chiaramente definito se esso sia un fattore di rischio indipendente, pertanto sono necessarie ulteriori evidenze.

Bibliografía

1. Caroff SN, Hurlford I, Lybrand J, Campbell EC. Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the CATIE schizophrenia trial. *Neural Clin* 2011;29(1):127-48.
2. Novick D, Haro JM, Bertsch J, Haddad PM. Incidence of extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia in schizophrenia: thirty-six-month results from the European schizophrenia outpatient health outcomes study. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(5):531-40.
3. Kane JM, Woerner M, Borenstein M, et al. Integrating incidence and prevalence of tardive dyskinesia. *Psychopharmacol Bull* 1986;22(1):254-8.
4. Kane JM. Tardive dyskinesia circa 2006. *Am J Psychiatry* 2006;163(8):1316-8.
5. Ghaemi SN, Hsu DJ, Rosenquist KJ, et al. Extrapyramidal side effects with atypical neuroleptics in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(2):209-13.
6. Lee PE, Sykora K, Gill SS, et al. Antipsychotic medications and drug-induced movement disorders other than parkinsonism: a population-based cohort study in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(8):1374-9.
7. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21(2):151-6.
8. Peña MS, Yalthro TC, Jankovic J. Tardive dyskinesia and other movement disorders secondary to aripiprazole. *Mov Disord* 2011;26(1):147-52.
9. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull* 2012;38(1):167-77.
10. Müller DJ, Shinkai T, De Luca V, Kennedy JL. Clinical implications of pharmacogenomics for tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J* 2004;4(2):77-87.
11. Goldberg RJ. Tardive dyskinesia in elderly patients: an update. *J Am Med Dir Assoc* 2002;3(3):152-61.
12. Kane JM, Woerner MG, Pollack S, et al. Does clozapine cause tardive dyskinesia? *J Clin Psychiatry* 1993;54(9):327-30.
13. Andrew HG. Clinical relationship of extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia. *Can J Psychiatry* 1994;39(9 Suppl 2):S76-80.
14. Chouinard G. New nomenclature for drug-induced movement disorders including tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2004;65 (Suppl 9):9-15.
15. Diehl A, Reinhard I, Schmitt A, et al. Does the degree of smoking effect the severity of tardive dyskinesia? A longitudinal clinical trial. *Eur Psychiatry* 2009;24(1):33-40.
16. Harris M, Nora L, Tanner CM. Neuroleptic malignant syndrome responsive to carbidopa/levodopa: support for a dopaminergic pathogenesis. *Clin Neuropharmacol* 1987;10(2):186-9.
17. Kavanagh DJ, McGrath J, Saunders JB, et al. Substance misuse in patients with schizophrenia: epidemiology and management. *Drugs* 2002;62(5):743-55.
18. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, et al. [(11)C]cocaine: PET studies of cocaine pharmacokinetics, dopamine transporter availability and dopamine transporter occupancy. *Nucl Med Biol* 2001; 28(5):561-72.
19. Potvin S, Blanchet P, Stip E. Substance abuse is associated with increase extrapyramidal symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;113(2-3):181-8.
20. Martinez D, Gil R, Slifstein M, et al. Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biol Psychiatry* 2005;15;58(10):779-86.
21. Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr Res* 2002;54(3): 253-64.
22. Kurtz PF, Chin MD, Rush KS, Dixon DR. Treatment of challenging behavior exhibited by children with prenatal drug exposure. *Res Dev Disabil* 2008;29(6):582-94.
23. Matson JL, Fodstad JC, Neal D, et al. Risk factors for tardive dyskinesia in adults with intellectual disability, comorbid psychopathology, and long-term psychotropic use. *Res Dev Disabil* 2010;31(1):108-16.
24. Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Neurodevelopmental origins of tardive dyskinesia in schizophrenia patients and their siblings. *Schizophr Bull* 2001;27(4):629-41.
25. Müller DJ, Schulze TG, Knapp M, et al. Familial occurrence of tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(5):375-9.

Prevenzione delle sindromi tardive

6

Francesca Magnano San Lio, Marco Vaggi

Nonostante i progressi compiuti in ambito psicofarmacologico, la terapia con antipsicotici è in grado di determinare effetti collaterali che, in alcuni casi, possono costituire per la loro gravità un ostacolo al proseguimento del trattamento stesso. Come per qualsiasi altro disturbo iatrogeno, un corretto approccio terapeutico dovrebbe essere sostenuto da valutazioni rischio/beneficio che comprendono, sin dalla prima prescrizione, un'attenta valutazione dei fattori correlati all'insorgenza di possibili effetti collaterali (ad es., caratteristiche del paziente, patologie concomitanti, terapie associate). Tale valutazione dovrebbe avere carattere periodico e, dove possibile, standardizzato, per permettere di cogliere tempestivamente i segnali di comparsa di eventuali collateralità e intraprendere interventi correttivi mirati.

Nel caso specifico dei disturbi del movimento indotti da farmaci, le discinesie tardive (DT) rappresentano le sindromi più gravi e invalidanti. Infatti si tratta di quadri clinici estremamente stigmatizzanti che, solitamente, comportano impairment funzionale del paziente con difficoltà nell'eloquio e nella deambulazione; nelle forme severe è possibile un compromissione respiratoria con aumentato rischio di mortalità.¹

La correlazione tra utilizzo di antipsicotici e insorgenza di DT è sostenuta da numerose evidenze. Ciò è sicuramente vero per gli antipsicotici di prima generazione, in particolare aloperidolo, e, seppur in percentuale minore e con alcune differenze tra le diverse molecole, anche per gli antipsicotici di seconda generazione. A tutt'oggi non esistono strumenti per prevedere quale soggetto, a parità di fattori individuali e profilo di rischio, svilupperà una discinesia. C'è accordo però sull'insorgenza di DT a distanza di 1-2 anni dall'inizio del trattamento e sugli effetti positivi che, solitamente, vengono determinati dalla sospensione precoce del farmaco. Talvolta la sospensione non porta a una completa risoluzione del quadro clinico e, in alcuni casi, induce persino un aggravamento del disturbo, con necessità di intraprendere una terapia specifica. Molto spesso l'impossibilità di una sospensione dell'antipsicotico per la necessità di proseguire un trattamento per il disturbo psichiatrico di base pone l'esigenza di uno switch con antipsicotici a minor rischio.²

Appropriatezza prescrittiva

La possibilità di applicare le raccomandazioni cliniche di prevenzione e trat-

tamento delle DT contenute nelle linee guida si scontra con le numerose variabili che nella pratica clinica reale possono condizionare una corretta scelta terapeutica. Per esempio, la maggior complessità dei quadri clinici presentati da pazienti non selezionati rispetto a quelli dei soggetti studiati negli studi clinici randomizzati e controllati (frequenti politerapie psichiatriche e non, patologie concomitanti, comportamenti di abuso) possono complicare un'adeguata valutazione del rischio. Possono influire condizioni legate all'organizzazione stessa dei Servizi Psichiatrici e alla disponibilità di protocolli specifici per il monitoraggio di collateralità.^{3,4}

Talvolta l'applicazione di strategie di prevenzione si scontra con aspetti relativi al paziente, come una scarsa aderenza al trattamento.⁵

Per ciò che riguarda la formazione degli operatori, in un recente studio condotto da Joseph et al.⁶ su un campione di psichiatri esperti è stato evidenziato che un terzo dei partecipanti affermava di non avere sufficienti conoscenze sui disturbi del movimento indotti da farmaci, non aveva effettuato alcun training specifico e non era in grado di gestire clinicamente tali disturbi.

Negli ultimi anni appare inoltre sempre più rilevante il ruolo di alcune variabili farmacoeconomiche sulla scelta

prescrittiva del clinico, con una riduzione, per esempio, per ragioni di controllo della spesa del numero di antipsicotici inseriti nei prontuari farmaceutici ospedalieri, con preferenza per molecole a minor costo.

“Atipico”: non un concetto assoluto

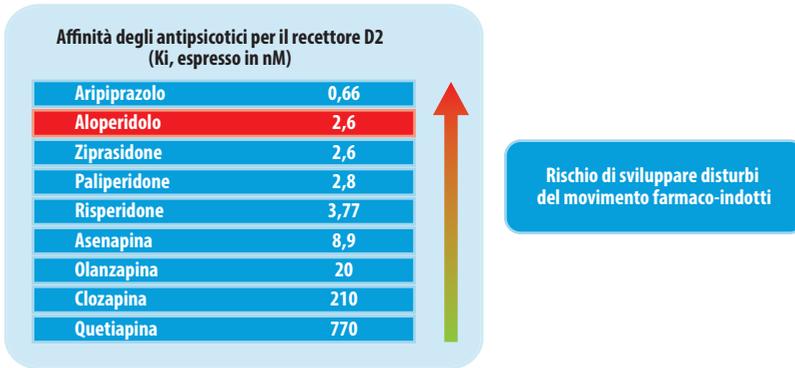
In precedenza è stato fatto accenno al ruolo degli antipsicotici di prima generazione e alle differenze tra gli antipsicotici di seconda generazione nell'insorgenza di disturbi del movimento iatrogeni. In realtà le differenze tra gli antipsicotici di seconda generazione non riguardano solamente questo rischio, ma investono l'intero profilo di tollerabilità e in generale la loro efficacia su specifiche dimensioni cliniche bersaglio. Sulla base di queste considerazioni è stato recentemente proposto di non considerare gli antipsicotici di seconda generazione come una classe omogenea, ma di considerare una loro classificazione basata sullo specifico profilo farmacodinamico di ogni singola molecola.

Per esempio, sulla base della affinità dei diversi antipsicotici di seconda generazione per i recettori dopaminergici D2, è possibile operare una suddivisione secondo un criterio di “potenza”, come illustrato nella Tabella 1. Poiché l'insorgenza di disturbi del movimento indotti da farmaci appare diret-

Tabella 1. Classificazione degli antipsicotici di seconda generazione.

Alta potenza	Potenza intermedia	Bassa potenza
<ul style="list-style-type: none"> • Risperidone • Paliperidone 	<ul style="list-style-type: none"> • Olanzapina • Ziprasidone 	<ul style="list-style-type: none"> • Clozapina • Quetiapina

Figura 1. Affinità degli antipsicotici per il recettore D2 (K_i, espresso in nM) e rischio di EPS.



Modificata dal riferimento bibliografico 7.

tamente correlata all'affinità e alla velocità di dissociazione per i recettori dopaminergici D2, specularmente è possibile classificare gli antipsicotici secondo un gradiente di rischio, come illustrato nella Figura 1.

Criteri di scelta dell'antipsicotico e valutazione del rischio individuale

La scelta dell'antipsicotico dovrebbe essere guidata dalla sintesi tra le caratteristiche del disturbo da trattare e il

profilo individuale del paziente e del farmaco preso singolarmente (Tabella 2). Particolare attenzione nella scelta dell'antipsicotico va osservata per i pazienti con un profilo di rischio individuale elevato per l'insorgenza di disturbi del movimento. In particolare, farmaci ad alto rischio dovrebbero essere usati con cautela in soggetti di sesso femminile, di età >50 anni e affetti da disturbi affettivi o da schizofrenia resistente al trattamento e con preponderanza di sintomi negativi.

Tabella 2. Criteri di scelta del trattamento.

Patologia	Paziente	Farmaco
<ul style="list-style-type: none"> Storia della malattia: esordio e decorso Segni e sintomi di presentazione Risposta a precedenti trattamenti 	<ul style="list-style-type: none"> Vulnerabilità agli eventi avversi Tolleranza agli eventi avversi Coscienza di malattia e attitudine nei confronti della stessa Preferenza per un determinato approccio terapeutico Condizioni mediche in comorbidità Condizioni psichiatriche coesistenti Uso concomitante di sostanze stupefacenti Rete di supporto sociale 	<ul style="list-style-type: none"> Efficacia Tollerabilità (a breve e lungo termine) Modalità di somministrazione e formulazioni disponibili Necessità di monitoraggio Disponibilità e costi Farmacocinetica

Modificata dal riferimento bibliografico 8.

Particolare importanza assume inoltre l'anamnesi farmacologica volta a escludere l'assunzione di altre terapie farmacologiche a rischio (litio, valproato, antivertiginosi, ecc.).

Durata del trattamento

In considerazione del rischio di sviluppare disturbi del movimento, il trattamento con antipsicotici in linea generale dovrebbe essere proseguito al dosaggio minimo efficace per il periodo più breve compatibile con il disturbo psichiatrico di base; se ciò è vero per i disturbi mentali gravi (schizofrenia, disturbo bipolare), valutazioni rischio/beneficio dovrebbe essere ancora più attente in altri quadri clinici (depressione maggiore, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbi della personalità) in cui gli antipsicotici rappresentano spesso efficaci risorse terapeutiche. In questi casi la necessità di proseguire il trattamento andrebbe riconsiderata ogni 6 mesi. Inoltre, la possibile insorgenza di effetti collaterali di tipo motorio, laddove possibile, dovrebbe essere preliminarmente discussa con il paziente e i caregiver, in modo da pianificarne la prevenzione.

Gestione clinica dei parkinsonismi iatrogeni

Nel caso in cui nella prima fase del trattamento con antipsicotici si manifestino acutamente parkinsonismi o acatisia, essendo questi indicatori della sensibilità del soggetto al blocco dei recettori dopaminergici D2 (nonché un possibile predittore di sviluppo nel tempo di DT), è consigliabile in prima istanza una riduzione del dosaggio dell'antipsicotico. Qualora la si-

tuazione clinica non consenta questa scelta, è razionale sostituire il primo farmaco con un altro a profilo di rischio clinico più basso.

La conoscenza del profilo farmacodinamico e farmacocinetico delle diverse molecole può fornire al clinico gli elementi per una corretta gestione della fase di switch. Soprattutto nei casi di molecole con profilo recettoriale molto differente, non è infrequente assistere a fenomeni di rebound dovuti alla liberazione di recettori, con ripercussioni significative sul piano clinico. Si pensi a titolo di esempio alla sospensione, soprattutto se brusca, di un antipsicotico con alta affinità per i recettori istaminergici con il passaggio a un molecola con affinità per tali recettori pressoché assente. Clinicamente ciò può determinare sintomi di ansia, insonnia o agitazione che possono essere erroneamente scambiati per segnali di ricaduta, determinando così strategie terapeutiche incongrue. Nel caso di switch molto difficili a causa di marcate differenze nel profilo neurorecettoriale delle diverse molecole, solitamente strategie come la cross-titration o la plateau cross-titration permettono un'adeguata gestione della delicata fase di passaggio.⁹ Talvolta si rendono necessari per brevi periodi interventi sintomatici per contenere sintomi da sospensione (ad es., ansiolitici, antistaminici, anticolinergici, ecc.).⁸

Le raccomandazioni sopra riportate sono applicabili anche nel caso di insorgenza di DT sebbene, in questo caso, sia minore la percentuale di casi con piena risoluzione clinica. Seppure con un'evidenza scientifica ancora

molto bassa, esistono evidenze che suggerirebbero in questi casi l'utilizzo di clozapina.¹⁰

L'utilizzo degli anticolinergici

I primi studi sull'uso degli anticolinergici per il trattamento della DT risalgono agli anni Settanta e si basavano sull'ipotesi di un coinvolgimento del sistema colinergico nella patogenesi del disturbo. In particolare, l'attenzione dei ricercatori si concentrava su fisostigmina, colina e lecitina, per la loro azione di precursori dell'acetilcolina. Successivamente la ricerca si è orientata su molecole colino-mimetiche come deanolo e meclufenoxate; più recentemente lo studio degli inibitori dell'acetilcolinesterasi, farmaci ampiamente utilizzati nella malattia di Alzheimer, ha offerto nuove prospettive di intervento.¹¹

Malgrado ciò, già nel 2004 Tammenma et al.,¹² in una metanalisi che analizzava 11 trial per un totale di 261 pazienti, non mettevano in evidenza benefici statisticamente significativi nell'utilizzo degli anticolinergici, in parti-

colare lecitina, deanolo e meclufenoxate.

Analogamente, una rassegna sistematica per la Cochrane Library¹³ non è giunta a conclusioni definitive sull'utilizzo di questi farmaci nella prevenzione e nel trattamento delle DT (benzoxolo, benzotropina, biperidina, orfenadrina, prociclidina, scopolamina e triesilfenidile).

I dati attualmente disponibili non sembrerebbero quindi suggerire l'utilizzo di farmaci anticolinergici nella prevenzione e nel trattamento delle DT. Esiste altresì qualche evidenza che il loro utilizzo possa portare a un decorso peggiore del quadro discinetico, sebbene molti autori tendano a considerare questo dato come un possibile bias della ricerca; infatti i soggetti che presentano quadri EPS iatrogeni hanno una maggiore possibilità di assumere farmaci anticolinergici ma anche di sviluppare nel tempo DT. In assenza di evidenze forti spetta al clinico valutare, nel trattamento del singolo paziente, il profilo rischio-beneficio nell'utilizzo di tali preparati.

Bibliografía

1. Ballesteros J, González-Pinto A, Bulbena A. Tardive dyskinesia associated with higher mortality in psychiatric patients: results of a meta-analysis of seven independent studies. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(2):188-94.
2. Aia PG, Revuelta GJ, Cloud LJ, Factor SA. Tardive dyskinesia. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13(3):231-41.
3. Hoge CW, Toboni HE, Messer SC, et al. The occupational burden of mental disorders in the U.S. military: psychiatric hospitalizations, involuntary separations, and disability. *Am J Psychiatry* 2005;162(3):585-91.
4. Institute of Medicine (US) Committee on Crossing the Quality Chasm: Adaptation to Mental Health and Addictive Disorders. Improving the Quality of Health Care for Mental and Substance-Use Conditions: Quality Chasm Series. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006.
5. Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med Care* 2002;40(8):630-9.
6. Joseph CJ, Currie A, Piracha I. Tardive dyskinesia: psychiatrists' knowledge and practice. *The Psychiatrist Online* 2011;35:164-7.
7. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010;25(Suppl 2):S12-21.
8. Kane JM, Correll CU. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12(3):345-57.
9. Correll CU. Real-life switching strategies with second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2006;67(1):160-1.
10. Kimiagar I, Dobronevsky E, Prokhorov T, et al. Rapid improvement of tardive dyskinesia with tetrabenazine, clonazepam and clozapine combined: a naturalistic long-term follow-up study. *J Neurol* 2012;259(4):660-4.
11. Soares KV, McGrath JJ. Anticholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000204.
12. Tammenma IA, Sailas E, McGrath JJ, et al. Systematic review of cholinergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28(7):1099-107.
13. Soares-Weiser K, Maayan N, McGrath J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Feb 16;(2):CD000209.

Trattamento delle sindromi tardive

7

Lucia Ricciardi, Anna Rita Bentivoglio

La migliore gestione dei disturbi del movimento farmaco-indotti consiste nella prevenzione. Questo è un concetto che va tenuto in mente come una priorità quando il medico sceglie di prescrivere farmaci antidopaminergici. Quindi non solo gli antipsicotici, ma anche i farmaci usati per indicazioni non strettamente correlate al sistema nervoso centrale, quali nausea, vomito (metoclopramide), dispepsie (levosulpiride), vertigini (cinarizina), e i vasodilatatori cerebrali (flunarizina) vanno considerati con cautela (vedi Tabella 4, Capitolo 3). La prima domanda è: il paziente ne ha davvero bisogno? Se sì, la scelta deve ponderare la potenza dell'effetto con il potenziale di indurre effetti collaterali, ovvero la prima opzione va ai farmaci che non inducono o inducono raramente sindromi tardive (ST). Per esempio, se è necessario un farmaco procinetico, è meglio domperidone (che quasi non attraversa la barriera emato-encefalica) che metoclopramide, potente anti-D2 che attraversa facilmente la barriera emato-encefalica. Tuttavia, una vasta popolazione di pazienti, per lo più con disturbi psichiatrici, necessita di trattamenti con antipsicotici. Quando si prescrivono antipsicotici è importante: 1) informare il paziente sulla possibilità di

sviluppare disturbi motori e 2) valutare anche i movimenti nelle visite di follow-up.

Ulteriori valutazioni, propedeutiche alla scelta, includono la risposta alle domande:

- 1) È davvero necessario un antipsicotico?
- 2) Quale antipsicotico? Se la situazione non è critica, scegliere il farmaco meno potente in termini di affinità per il recettore post-sinaptico (Tabella 1).
- 3) Quale dose? Minima dose efficace. Se possibile, iniziare con dose bassa e incrementare con molta gradualità.
- 4) Per quanto tempo? Minimo tempo indispensabile, rivalutare spesso il paziente per capire se può sospendere il farmaco.
- 5) Come sospendere? Quando possibile, evitare brusche sospensioni di farmaci psicoattivi.

Quando la ST si manifesta, il trattamento è una vera sfida che il clinico gestisce basandosi soprattutto sulla sua esperienza personale, dato che, a tutt'oggi, non esistono linee guida aggiornate. Sono stati utilizzati numerosi farmaci, ma la loro efficacia nei vari studi clinici non è chiara e spesso i risultati sono contraddittori.

Tabella 1. Affinità recettoriali dei principali farmaci antipsicotici.

Farmaco	K ₁ (nM)											
	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	D ₂	H ₁	M3	alfa _{1A}	alfa _{2A}	alfa _{2B}	alfa _{2C}	5-HT _{1A}	5-HT ₆	5-HT ₇
Aripiprazolo	22,4	8,7	0,66	29,7	4677	26	74	102	37	5,57	783,2	9,6
Clozapina	17	5,4	256	1,2	25	1,64	142	26	34	104,8	17	17,9
Aloperidolo	10000	53	4	1800	10000	12	1130	480	550	1202	3666	377,2
Olanzapina	6,8	2	34	2	105	115	314,1	81,6	28,8	2063	6,28	105,4
Quetiapina	2502	101	245	11	10000	22	3630	747,6	28,7	431,6	1865	307,2
Risperidone	35	0,17	6,5	15	10000	5	150,8	107,6	1,3	427,5	1188	6,6
Ziprasidone	13	0,3	9,7	43	10000	18	160	48	59	76	60,9	6,62

Modificata da Macmillan Publishers Ltd: Neuropsychopharmacology, 2003.

Idealmente la prima cosa da fare davanti a una ST è sospendere il farmaco che l'ha causata. Quando possibile, la sospensione deve passare per una riduzione lenta e graduale, poiché una repentina interruzione può aggravare la sintomatologia tardiva. Studi prospettici hanno dimostrato che il 33% dei pazienti, dopo sospensione del farmaco anti-D2, va incontro a remissione dei sintomi a 2 anni di follow-up.¹ Fattori associati a una migliore probabilità di miglioramento delle ST alla sospensione del trattamento sono la giovane età, l'individuazione precoce delle ST e la sospensione precoce del farmaco che le ha provocate. Tuttavia, la sospensione dell'antipsicotico è spesso impraticabile nei pazienti schizofrenici, per il rischio di recidiva e per il rischio correlato al mancato controllo dei sintomi psicotici. Se la ST è lieve e il paziente non ne è disturbato, è opportuno non introdurre farmaci e rivalutare il paziente frequentemente focalizzando l'attenzione sull'ST.

In una minoranza di pazienti (15% dei casi) esiste anche la possibilità di una remissione spontanea dell'ST in corso di terapia stabile. Nei casi in cui invece la sintomatologia è invalidante per il paziente, è necessaria una terapia sintomatica. Poiché le caratteristiche farmacologiche e fisiopatologiche sono diverse nelle varie ST, di seguito viene proposta una panoramica delle terapie consigliate sulla base del sintomo predominante e più invalidante per il paziente.

Discinesia tardiva bucco-linguale

Depletori dopaminergici presinaptici (tetrabenazina e reserpina)

Tetrabenazina (TBZ) è considerato attualmente il farmaco di prima scelta per le discinesie tardive (DT):² la TBZ si lega con alta affinità e selettività al trasportatore vescicolare per le monoamine del sistema nervoso centrale (VMAT2) e, inibendo reversibilmente le VMAT2, blocca il trasporto di mo-

noamine (soprattutto della dopamina ma in minor misura anche di serotonina e noradrenalina) dal citoplasma alle vescicole sinaptiche. La deplezione di dopamina dai terminali presinaptici è responsabile del miglioramento della sintomatologia discinetica; la modesta deplezione della serotonina e della noradrenalina è invece responsabile degli effetti collaterali principali di TBZ, che sono la depressione e la sonnolenza. Inoltre la debole attività post-sinaptica antagonista sui recettori D2 è stata considerata responsabile del parkinsonismo e delle rare reazioni distoniche acute riportate dopo utilizzo di TBZ.^{3,4}

TBZ, a differenza di reserpina, un altro monoaminodepletore, è ben tollerata: entrambi i farmaci agiscono inibendo le VMAT2 a livello centrale, ma reserpina inibisce anche le VMAT1, determinando la deplezione delle monoamine anche a livello periferico. Ciò spiegherebbe l'alta incidenza di effetti collaterali quali ipotensione e sintomi gastro-intestinali come diarrea e dolori epigastrici. Inoltre reserpina blocca le VMAT in maniera irreversibile, mentre TBZ esplica un'azione reversibile e la sua breve durata d'azione fa sì che gli effetti collaterali siano reversibili rapidamente dopo la sospensione o la riduzione del dosaggio del farmaco. TBZ ha un'emivita più breve rispetto a reserpina (ore vs giorni), con una più rapida insorgenza d'azione.

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia di TBZ nel trattamento delle DT a bassi dosaggi già una settimana dopo l'inizio della terapia.⁵ La dose giornaliera può coprire un range pari

a 25-200 mg, ma nella pratica clinica generalmente sono sufficienti 50-75 mg/die. È bene cominciare con un dosaggio basso, generalmente 6,25 o 12,25 mg bid, soprattutto nei pazienti più suscettibili a effetti collaterali come la depressione. L'aumento del dosaggio deve essere graduale, fino al controllo dei sintomi. Gli effetti collaterali possono presentarsi fino al 50% dei casi,⁶ ma la breve emivita di TBZ permette una rapida reversibilità alla riduzione della dose. Gli effetti collaterali più frequenti sono il parkinsonismo nei pazienti anziani e l'insonnia, l'agitazione, la depressione e la sonnolenza nei pazienti giovani. La depressione si verifica più frequentemente nei pazienti con preesistente storia di depressione: in questi casi l'andamento dei disturbi dell'umore deve essere monitorato attentamente e trattato, se indicato.⁶ Va ricordato che la FDA ha imposto un *black box warning* circa il rischio di depressione e suicidio: pertanto il paziente deve essere valutato e monitorato attentamente per questi due potenziali effetti collaterali.

Antipsicotici atipici

Nei pazienti psichiatrici che necessitano la continuazione del trattamento con antipsicotici è consigliabile sostituire l'antipsicotico tipico con uno a minore affinità recettoriale D2. In realtà gli unici antipsicotici atipici che non sono stati associati a rischio di ST e che si sono dimostrati efficaci nel ridurre tali sindromi sono clozapina e quetiapina; per tale motivo devono essere considerati di prima scelta. Il meccanismo d'azione con cui gli atipici

(clozapina e quetiapina) riducono i sintomi delle DT è ancora poco chiaro, ma le possibili spiegazioni sono due:

- 1) la scarsa affinità per i recettori D2, che permetterebbe una “guarigione passiva” recettoriale;
- 2) l'attività recettoriale anti-D2, seppur minima, che potrebbe essere efficace nel ridurre i sintomi delle DT.

Farmaci dopaminergici

Dopamino-agonisti e levodopa: secondo questa ipotesi minimi dosaggi di farmaci dopamino-agonisti attiverebbero i recettori presinaptici riducendo la biosintesi e il rilascio della dopamina e migliorerebbero i sintomi delle DT. Alcuni autori hanno ipotizzato l'uso della levodopa nel tentativo di desensibilizzare i recettori dopaminergici D2 post-sinaptici. Questi approcci sono tuttavia sconsigliati per l'altro rischio di recidiva e di peggioramento della psicosi sottostante.

Anticolinergici

L'uso preventivo degli anticolinergici è argomento controverso (vedi Capitolo 6). Quello che invece è chiaro è che questa classe di farmaci è controindicata nelle discinesie tardive perché le aggrava, quindi un'eventuale somministrazione deve essere sospesa. Viceversa nella distonia tardiva possono essere utili e così pure nei parkinsonismi e nell'acatisia (vedi i paragrafi successivi).

Farmaci non dopaminergici

Alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia nelle DT dei farmaci che aumentano la trasmissione gabaergica, come clonazepam e gabapentin, e di alcuni

antiepilettici come acido valproico, piracetam⁷ e levetiracetam.^{8,9} Tuttavia il meccanismo d'azione con cui questi farmaci agirebbero sui sintomi delle DT non è chiaro e i risultati della loro efficacia nella pratica clinica sono spesso controversi.

Farmaci antiossidanti

È stato ipotizzato un ruolo dei farmaci antiossidanti nella prevenzione e nel trattamento delle DT.¹⁰

Vari studi in aperto e trial clinici controllati hanno valutato l'effetto della melatonina, della vitamina E, della vitamina B6, del *Ginkgo biloba* e degli omega 3.

L'impressione che emerge da questi studi è che tali sostanze, benché sicure e ben tollerate, siano comunque di modesta (se non nulla) efficacia nel controllo dei sintomi delle DT.

Altri trattamenti

La tossina botulinica è utile nel caso di movimenti oro-buccali, soprattutto movimenti di protrusione della lingua, in cui l'infiltrazione del muscolo genio-glossa è risultata efficace in alcuni singoli casi.¹¹ Tuttavia il rischio di disfagia limita l'applicabilità di questa procedura.

Nei casi gravi e refrattari alla terapia farmacologica si è dimostrata efficace la stimolazione cerebrale profonda del globo pallido interno e del nucleo sub-talamico.

Distonia tardiva

Nelle forme di distonia focale o segmentale il trattamento con infiltrazioni locali di tossina botulinica è la terapia sintomatica più efficace, soprattutto

nelle distonie cranio-cervicali (blefarospasmo, sindrome di Meige, torcicollo spasmodico). Nelle piccole serie pubblicate i risultati ottenuti sono simili a quelli ottenuti nelle forme di distonia primaria, ovvero buoni nella maggior parte dei casi. Le infiltrazioni vanno ripetute ogni 3-4 mesi.

Nelle distonie generalizzate la terapia farmacologica viene scelta in base alle caratteristiche cliniche del paziente, soprattutto l'età. Due classi di farmaci sono di prima scelta: gli anticolinergici e TBZ, entrambe efficaci nel controllare i sintomi.

Gli anticolinergici sono indicati nei pazienti giovani con distonia isolata. Se concomitano discinesie, invece, gli anticolinergici sono controindicati perché le aggravano. Nei pazienti anziani gli anticolinergici sono controindicati a causa degli effetti collaterali antimuscarinici centrali (deficit della memoria, psicosi e sonnolenza) e periferici (visione offuscata, secchezza delle fauci, costipazione e ritenzione urinaria). TBZ, consigliata soprattutto nei casi in cui la sintomatologia è caratterizzata da fenomenologie differenti (distonia + altre discinesie), si è dimostrata efficace nel 70-80% dei pazienti trattati.¹²

Le benzodiazepine (soprattutto clonazepam) possono essere utili in associazione con i farmaci anticolinergici e TBZ.

Clozapina si è dimostrata efficace in alcuni casi di distonie tardive molto invalidanti, come la distonia della lingua e le distonie assiali del tronco.¹³

Nei casi refrattari alla terapia farmacologica o nei casi di una sintomatologia grave che mette il paziente in pericolo

di vita (per esempio nello stato distonico, che rappresenta un'emergenza medica) è consigliato il trattamento chirurgico: la stimolazione cerebrale profonda del globo pallido interno e del nucleo sub-talamico ha dato buoni risultati nel controllo dei sintomi, anche a lungo termine (vedi il Capitolo 8).¹⁴

Acatisia tardiva

Non esistono terapie realmente efficaci, pertanto la prevenzione è ancora una volta l'unica strategia. Gli anticolinergici sono stati utilizzati in numerosi studi, ma non sono stati riportati gli stessi risultati soddisfacenti osservati nel trattamento delle forme di acatisia acuta. In uno studio in aperto¹⁵ TBZ si è rilevata efficace nell'87% dei pazienti. Sono disponibili in letteratura pubblicazioni su diversi altri farmaci e sostanze, fra cui propranololo, benzodiazepine, oppioidi, clonidina e acido valproico, ma i risultati ottenuti sono controversi.

Mioclono tardivo

Spesso la sospensione del farmaco causativo consente la regressione della sintomatologia. Nei casi persistenti clonazepam e acido valproico sono stati talvolta utilizzati con buona efficacia.¹⁶ È stata inoltre riportata l'efficacia di TBZ nel migliorare i sintomi del mioclono tardivo.⁴

Tic

L'approccio farmacologico è uguale a quello delle forme primarie; sono stati riportati casi di tic tardivi ben controllati con terapia con TBZ, antipsicotici atipici e tossina botulinica.

Parkinsonismo indotto da farmaci

La strategia ideale è quella di eliminare il farmaco responsabile, e questo in molti casi porta a una progressiva attenuazione dei sintomi in tempi variabili da settimane a mesi.

Tuttavia nei pazienti in cui i sintomi richiedono una terapia con antipsicotici si raccomanda l'utilizzo dei farmaci a minore affinità D2, che hanno minore

probabilità di indurre parkinsonismo come effetto collaterale (clozapina e quetiapina). Gli anticolinergici (nei pazienti giovani e senza controindicazioni), amantadina e levodopa hanno dato buoni risultati in varie serie descritte in letteratura.¹⁷ I dopaminoagonisti, potenzialmente efficaci, devono essere prescritti con cautela, per il rischio di effetti collaterali psichiatrici.

Bibliografia

1. Kane JM, Woerner M, Borenstein M, et al. Integrating incidence and prevalence of tardive dyskinesia. *Psychopharmacol Bull* 1986;22(1):254-8.
2. Kenney C, Jankovic J. Tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Expert Rev Neurother* 2006;6(1):7-17.
3. Burke RE, Reches A, Traub MM, et al. Tetrabenazine induces acute dystonic reactions. *Ann Neurol* 1985;17(2):200-2.
4. Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord* 2007;22(2):193-7.
5. Fasano A, Bentivoglio AR. Tetrabenazine. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(17):2883-96.
6. Kenney C, Hunter C, Mejia N, Jankovic J. Is history of depression a contraindication to treatment with tetrabenazine? *Clin Neuropharmacol* 2006;29(5):259-64.
7. Libov I, Miodownik C, Bersudsky Y, et al. Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* 2007;68(7):1031-7.
8. Bona JR. Treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia with levetiracetam: a case series. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(2):215-6.
9. Woods SW, Saks JR, Baker CB, et al. Effects of levetiracetam on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2008;69(4):546-54.
10. Lerner V, Miodownik C. Motor symptoms of schizophrenia: is tardive dyskinesia a symptom or side effect? A modern treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2011;13(4):295-304.
11. Schneider SA, Aggarwal A, Bhatt M, et al. Severe tongue protrusion dystonia: clinical syndromes and possible treatment. *Neurology* 2006;67(6):940-3.
12. Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997 Feb;48(2):358-62.
13. Raja M, Maisto G, Altavista MC, Albanese A. Tardive lingual dystonia treated with clozapine. *Mov Disord* 1996;11(5):585-6.
14. Welter ML, Grabli D, Vidailhet M. Deep brain stimulation for hyperkinetic disorders: dystonia, tardive dyskinesia, and tics. *Curr Opin Neurol* 2010;23(4):420-5.
15. Burke RE, Kang UJ, Jankovic J, et al. Tardive akathisia: an analysis of clinical features and response to open therapeutic trials. *Mov Disord* 1989;4(2):157-75.
16. Jiménez-Jiménez FJ, Puertas I, de Toledo-Heras M. Drug-induced myoclonus: frequency, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2004;18(2):93-104.
17. López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention. *Drugs Aging* 2012;29(2):105-18.

Trattamento chirurgico della distonia tardiva

8

Angelo Franzini

Quando la distonia tardiva è resistente a ogni trattamento conservativo vi è l'indicazione all'intervento chirurgico. Oggi gli interventi effettuati per il trattamento di questa sindrome sono basati sulla stimolazione elettrica cronica ad alta frequenza del globus pallidus interno (GPI)¹⁻³ o del nucleo subtalamico (STN),⁴ procedura nota come stimolazione cerebrale profonda (*deep brain stimulation*, DBS).⁵ In letteratura è riportato un solo caso di stimolazione chirurgica cronica della corteccia cerebrale motoria.⁶ Queste metodiche di neuromodulazione hanno completamente sostituito le procedure chirurgiche basate sulle lesioni stereotassiche effettuate in passato. Le procedure di neuromodulazione sono modulabili variando i parametri elettrici della corrente somministrata ai nuclei bersaglio e permettono di ottenere il risultato migliore minimizzando gli effetti collaterali. Inoltre sono reversibili: la stimolazione elettrica può essere interrotta in qualsiasi momento, in presenza di effetti collaterali negativi o qualora venisse meno l'effetto terapeutico.

I sistemi di DBS sono costituiti da elettrodi intracerebrali, che devono essere correttamente posizionati nei nuclei ai quali si ritiene di somministrare gli impulsi elettrici, e da generatori di im-

pulsi che generano e regolano la corrente elettrica, alimentati da batterie interne che nei sistemi non ricaricabili devono essere sostituite ogni 3-4 anni.

Procedura chirurgica

La prima fase dell'intervento chirurgico è dedicata alla determinazione del bersaglio (GPI o STN), sede in cui l'elettrodo cerebrale profondo deve trasmettere gli impulsi elettrici al tessuto nervoso attraverso i suoi contatti attivi.

Questa determinazione può essere effettuata in maniera indiretta, utilizzando gli atlanti stereotassici dove ogni nucleo è identificabile dalle coordinate nelle tre dimensioni, riferite al punto centrale della linea intercommissurale che unisce la commissura anteriore e la commissura posteriore (Figura 1). Queste coordinate vengono trasferite al paziente e "adattate" all'anatomia del singolo individuo attraverso software dedicati che utilizzano come substrato le immagini neuroradiologiche TAC e RM del paziente. Questa procedura richiede un sistema di riferimento matematico esterno ma solidale con il cranio del paziente (casco stereotassico). Il secondo sistema consiste in una scelta diretta del bersaglio sulle immagini neuroradiologiche del paziente, ed è possibile

solo se il bersaglio è visibile nelle immagini stesse.

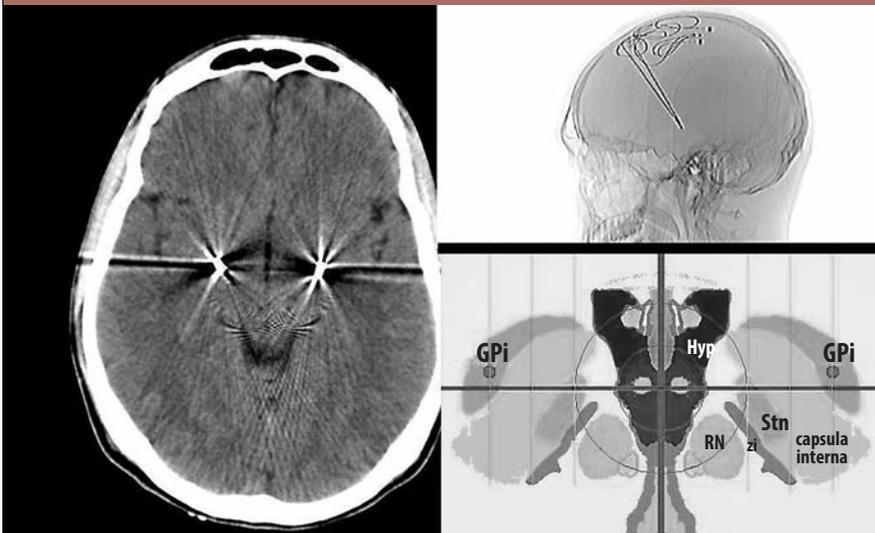
Attualmente le procedure di risonanza magnetica 3 tesla permettono il riconoscimento del GPi dell'STN e quindi consentono la scelta diretta del bersaglio sulle immagini ottenute con la risonanza, se questa è effettuata in condizioni stereotassiche o se si ricorre alla metodica di fusione delle immagini TAC effettuate in condizioni stereotassiche con la risonanza preoperatoria.

Recentemente sono state introdotte metodiche *frameless* e metodiche robotizzate che permettono l'inserimento degli elettrodi cerebrali profondi senza uso del casco stereotassico, che è sostituito da sistemi di riferimento matematico-virtuali e quindi non fissati fisicamente al cranio del paziente.

La procedura chirurgica può essere effettuata sia in anestesia locale sia in anestesia generale, quest'ultima generalmente preferita a causa dei movimenti involontari e delle posture abnormi che il paziente distonico sveglio può assumere durante l'intervento. L'introduzione degli elettrodi nello spazio endocranico avviene attraverso piccole incisioni frontali coronariche e fori di trapano del diametro variabile da 2 mm a 14 mm. L'apertura puntiforme della dura può provocare dolore se il paziente è sveglio, mentre generalmente la perforazione della teca non è avvertita se l'anestesia locale è stata effettuata correttamente.

La seconda fase dell'intervento consiste nella registrazione dell'attività elettrica spontanea neuronale (microregistrazione) in corrispondenza del bersaglio stimato e lungo la traiettoria

Figura 1. Sinistra: sezione TAC, elettrodi cerebrali profondi correttamente posizionati nel GPi di entrambi i lati. Destra: in alto radiografia del cranio con gli elettrodi in sede, in basso sezione dell'atlante stereotassico di Franzini (<http://www.angelo Franzini.com/BRAIN.HTM>) 6 mm inferiormente al piano commissurale con il nucleo pallido interno (GPi), il nucleo subtalamico (Stn), la capsula interna, il nucleo rosso (RN) e la zona incerta (zi). Hyp: ipotalamo.



prescelta per raggiungere il bersaglio stesso (Figura 2). Sia il GPI sia l'STN presentano un'attività neuronale spontanea caratteristica che intraoperatoriamente ne permette il riconoscimento e quindi la verifica del corretto posizionamento degli elettrodi. Il bilancio neurofisiologico intraoperatorio comprende anche le prove di stimolazione elettrica, che consentono di testare il campo elettrico prodotto dalla stimolazione e l'eventuale insorgenza di risposte indesiderate, come la deviazione dei globi oculari o la contrattura dell'arto superiore quando l'elettrodo stimolante è vicino alle fibre motorie della capsula interna che decorrono medialmente al GPI e lateralmente all'STN (Figura 1). Queste risposte motorie indesiderate possono limitare

l'effetto terapeutico della procedura, sono indicative di un posizionamento dell'elettrodo non ottimale, in quanto troppo vicino alla capsula interna, e richiedono il riposizionamento dell'elettrodo stesso in posizione più distante dalla fibre motorie. Questa ottimizzazione intraoperatoria del posizionamento può obbligare a spostamenti e riposizionamenti fino a 1-2 mm nelle tre dimensioni. L'anestesia generale non limita l'applicazione delle metodiche neurofisiologiche descritte, purché il paziente non sia curarizzato. Il monitoraggio delle risposte motorie può essere effettuato mediante elettromiografia e/o osservazione diretta degli arti e del volto.

L'ultima fase comprende la fissazione degli elettrodi ai fori del trapano e la

Figura 2. Microregistrazione in prossimità del bersaglio stimato, ogni traccia corrisponde a un avanzamento di 0,5 mm. L'attività neuronale del GPI (bianco su nero) si distingue nettamente dall'attività registrata cranialmente al bersaglio.

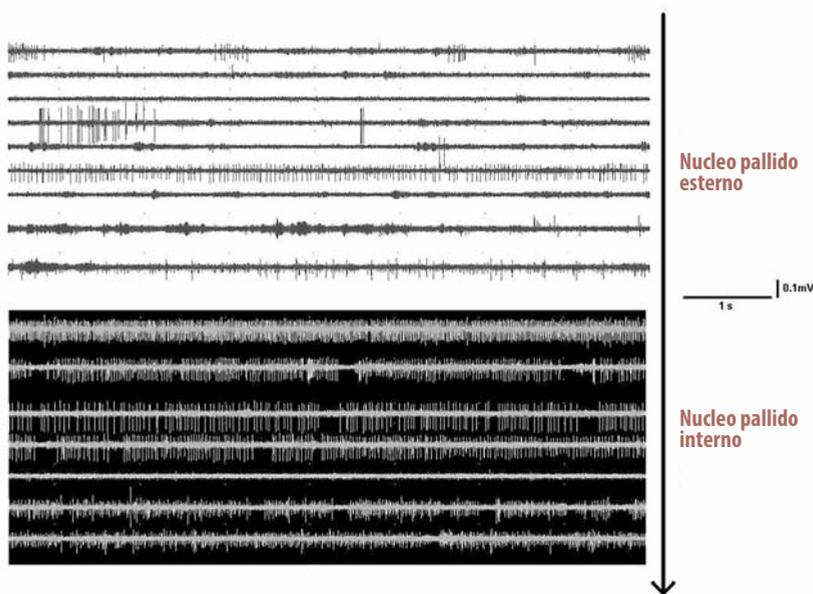
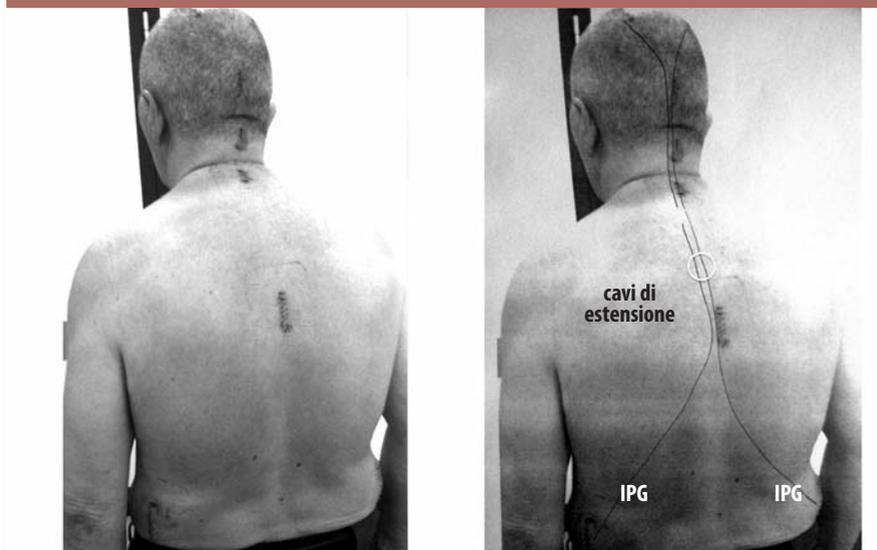


Figura 3. Internalizzazione sottocutanea dell'hardware composto dai cavi di estensione e dai generatori di impulsi (IPG). Sinistra: le ferite chirurgiche. Destra: lo schema dei collegamenti. A distanza di poche settimane dall'intervento l'impianto risulta esteticamente accettabile.



tunnelizzazione dei cavi di estensione nel sottocute fino a raggiungere la regione dove verrà preparata la tasca sottocutanea che ospiterà il generatore di impulsi. Generalmente questo viene alloggiato in regione sottoclaveare o in regione addominale, se il paziente è particolarmente magro. Talora i cavi sono tunnelizzati posteriormente fino alla regione sottocostale laterale per rendere meno visibili i segni dell'intervento e il volume del generatore di impulsi (Figura 3). Due giorni dopo l'intervento chirurgico i generatori di impulsi vengono attivati con i seguenti parametri:

- frequenza: 180 Hz;
- durata dell'impulso: 90 μ sec;
- ampiezza: 2 V.

Variazioni della frequenza con regolazioni inferiori ai 130 Hz determinano la riduzione o la perdita dell'effetto tera-

peutico, confermando l'indicazione alla stimolazione ad alta frequenza (130-180 Hz). Variazioni dell'ampiezza e della durata dell'impulso permettono di ampliare o ridurre il campo elettrico e generalmente vengono regolate con valori inferiori alla soglia che determina la comparsa di effetti collaterali dovuti alla diffusione dell'impulso elettrico alle strutture adiacenti al bersaglio, come la capsula interna la cui attivazione avviene generalmente con ampiezze superiori a 3-4 V.

Risultati della stimolazione cerebrale profonda

In un periodo di 12 anni (2000-2012) presso il nostro Istituto sono stati trattati con DBS del GPi 11 pazienti di età compresa tra 27 e 68 anni affetti da disturbi del movimento secondari all'uso di farmaci. In due casi la distonia era limitata o prevalente nettamente alla

regione cervicale (torcicollo spastico), in un caso alla regione bucco-linguale, in un caso la postura abnorme compariva prevalentemente durante la deambulazione (distonia della marcia) e nei restanti casi la distonia interessava tutti i segmenti corporei. In tutti i pazienti trattati con DBS la distonia era caratterizzata da una componente mobile prevalente sulle posture fisse abnormi. La DBS del GPi ha prodotto un netto miglioramento del quadro clinico (miglioramento del 70% del punteggio motorio misurato con la Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale), con scomparsa o marcata riduzione dei movimenti involontari e delle posture abnormi, in 7 pazienti su 11. Un miglioramento parziale ma significativo (miglioramento del 40% del punteggio motorio misurato con la Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale) è stato ottenuto in altri 2 pazienti. Infine, nessun miglioramento è stato ottenuto in 2 pazienti. Questi ultimi due casi comprendevano una paziente di 31 anni e una di 67 anni, e l'insuccesso dell'intervento è stato attribuito alla lunga durata della distonia (>15 anni) e all'insorgenza di retrazioni muscolari fibrose ir-

reversibili e tali da mantenere la postura abnorme anche durante l'anestesia generale.

È opportuno sottolineare che i risultati migliori sono stati ottenuti in pazienti in cui la distonia era prevalentemente caratterizzata da movimenti involontari con scarsa componente fissa e di durata <10 anni. Tutti i pazienti trattati con beneficio hanno mostrato un incremento ponderale dopo 8-12 mesi dall'intervento e tale effetto si è mantenuto in tutti i pazienti che hanno continuato la stimolazione.⁷ Gli effetti terapeutici sono risultati stabili a lungo termine, come nei casi riportati in letteratura da altri autori.^{1-3,5}

In conclusione, la stimolazione cronica del GPi in pazienti affetti da distonia tardiva resistente alla terapia farmacologica è un trattamento efficace. In questa e nelle ridotte serie riportate in letteratura non sono state registrate complicanze gravi, tuttavia si ritiene che i potenziali effetti collaterali e complicanze siano confrontabili con quelli rilevati in più ampie casistiche di pazienti trattati mediante DBS per gravi sindromi neurologiche farmaco-resistenti.⁵

Bibliografia

1. Capelle HH, Blahak C, Schrader C, et al. Chronic deep brain stimulation in patients with tardive dystonia without a history of major psychosis. *Mov Disord* 2010;25(10):1477-81.
2. Franzini A, Marras C, Ferroli P, et al. Long-term high-frequency bilateral pallidal stimulation for neuroleptic-induced tardive dystonia. Report of two cases. *J Neurosurg* 2005;102(4):721-5.
3. Gruber D, Trottenberg T, Kivi A, et al. Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. *Neurology* 2009;73(1):53-8.
4. Sun B, Chen S, Zhan S, et al. Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia. *Acta Neurochir Suppl* 2007;97(Pt 2):207-14.
5. Franzini A, Cordella R, Messina G, et al. Targeting the brain: considerations in 332 consecutive patients treated by deep brain stimulation (DBS) for severe neurological diseases. *Neurol Sci* 2012 Jan 24.
6. Messina G, Cordella R, Dones I, et al. Improvement of secondary fixed dystonia of the upper limb after chronic extradural motor cortex stimulation in 10 patients: first reported series. *Neurosurgery* 2012;70(5):1169-75.
7. Mills KA, Scherzer R, Starr PA, Ostrem JL. Weight change after globus pallidus internus or subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease and dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2012;90(6):386-93.

Aderenza al trattamento, qualità della vita e implicazioni cliniche

Eugenio Aguglia, Francesca Magnano San Lio, Marco Vaggi

Aderenza al trattamento

Spesso nel linguaggio comune i termini compliance e aderenza vengono utilizzati come sinonimi. In realtà, essi nascondono differenze che, nella comune pratica clinica, non appaiono solamente linguistiche, ma sostengono modelli concettuali diversi (Tabella 1). In termini più precisi, la compliance è definita come “la misura in cui il comportamento di una persona verso l’assunzione di un farmaco o il cambiamento di uno stile di vita corrisponde alle richieste mediche”.¹ In lavori più recenti è stato preferito il concetto di aderenza, che presuppone una maggiore contrattualità da parte del paziente nelle scelte terapeutiche. Sia la compliance sia l’aderenza vengono spesso immaginate dai clinici come fenomeni “tutto o nulla”; in re-

altà molti dati di letteratura evidenziano come comunemente si tratti di un continuum tra posizioni estreme, caratterizzato da diversi livelli di intensità (Figura 1).²

Si tratta di un fenomeno comune a tutto il campo medico (soprattutto nel trattamento delle malattie a decorso cronico), che in psichiatria appare particolarmente frequente. Infatti il 30-50% dei pazienti affetti da disturbi psichiatrici ha un’aderenza parziale al trattamento e nel caso dei disturbi mentali gravi (schizofrenia, disturbo bipolare) questa percentuale può essere ancora superiore.² Le ragioni per le quali un soggetto può essere parzialmente aderente sono innumerevoli e vengono solitamente suddivise in motivazioni di tipo intenzionale e di tipo non intenzionale. Nel

Tabella 1. Compliance e aderenza terapeutica.

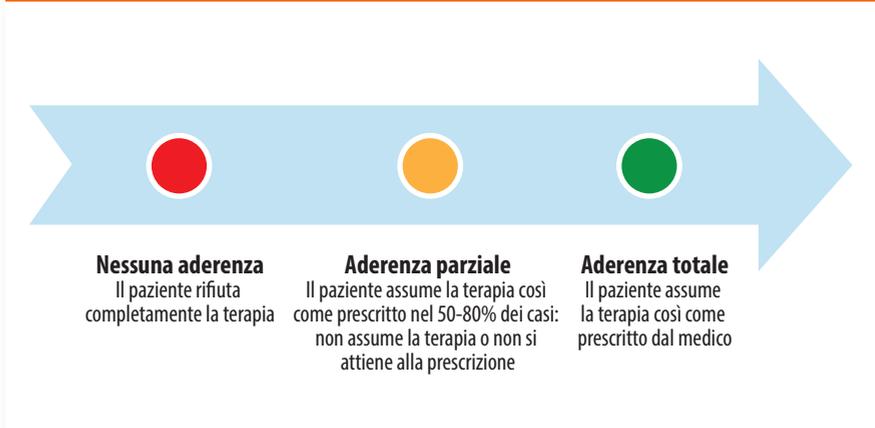
Compliance

Implica un’obbedienza passiva: questo significa che il paziente accetta la prescrizione medica.
Se a *compliance* affianchiamo il termine *terapeutica* intendiamo il comportamento dinamico e oggettivo del paziente

Aderenza terapeutica

Significa che il paziente accetta la terapia proposta dal medico, studiata in base ai fattori specificamente interessati.
È un’accezione in termini di progetto terapeutico e la motivazione del paziente è relativa alle raccomandazioni del medico.
Si può avere aderenza terapeutica solo quando il paziente ha accettato l’esistenza della malattia e i problemi legati alla terapia proposta

Figura 1. Livelli di aderenza terapeutica.



primo caso rientra uno scarso insight di malattia o una sintomatologia di tipo paranoideo, che può condizionare la costruzione di una buona alleanza terapeutica. Nel secondo gruppo rientrano i disturbi della sfera cognitiva, che possono influenzare la corretta comprensione delle indicazioni terapeutiche e deficit mnesici o delle funzioni esecutive che possono compromettere una regolare assunzione della terapia. Un elemento fondamentale per favorire un'adeguata aderenza al trattamento è la presenza di caregiver coinvolti nel progetto terapeutico (Tabella 2).²

In Italia il tasso di scarsa e/o non aderenza dei pazienti affetti da disturbi psichiatrici varia a seconda delle regioni dal 26% al 41%, con un numero assoluto di pazienti non aderenti che varia da 43.000 a 98.474.⁴ La mancata aderenza si correla in maniera lineare al rischio di ricaduta, solitamente studiato attraverso il tasso di riospedalizzazione in un periodo di osservazione; nei casi più gravi, ciò può assumere le caratteristiche del fenomeno detto di

revolving door. Nel tempo le ricadute determinano ripercussioni negative sulla prognosi, sulla risposta ai trattamenti (con rischio di sviluppare resistenza) e sui costi personali e sociali della malattia. Già nel 1996 Kane in una nota rassegna evidenziava le differenze nei tassi di ospedalizzazione tra soggetti schizofrenici in trattamento continuativo o intermittente, per un rischio di ricaduta di circa 5 volte più elevato e un differente controllo della sintomatologia.⁵

Sul piano cognitivo alcuni fattori possono agire come rinforzo sulla decisione del paziente di interrompere un trattamento. Per esempio, il fatto che i segnali di ricaduta si manifestino solitamente a distanza di settimane o mesi dalla sospensione del trattamento può limitare la consapevolezza del paziente sulla correlazione tra questi eventi con una conseguente sottovalutazione del rischio. In maniera differente il miglioramento in tempi brevi della maggior parte degli effetti collaterali dopo la sospensione della terapia può rappresentare un rinforzo positivo per

Tabella 2. Fattori che influenzano positivamente o negativamente l'aderenza.

Positivi	Negativi
<ul style="list-style-type: none">• Beneficio percepito del trattamento• Corretta psicoeducazione• Ottimizzazione psicofarmacologica (monosomministrazioni, uso di farmaci con basso rischio di effetti collaterali e buona efficacia)• Buona alleanza terapeutica• Timore dell'ospedalizzazione• Buon supporto sociale	<ul style="list-style-type: none">• Scarsa coscienza di malattia• Disfunzioni cognitive, sintomi psicotici• Effetti collaterali (aumento ponderale, sedazione, ortostasi, acatisia, ecc.)• Scarsa efficacia• Abuso di sostanze• Fattori ambientali (mancanza di fiducia nel medico, alto costo dei farmaci, supporto sociale limitato)

Modificata dal riferimento bibliografico 3.

il paziente sull'opportunità di una sospensione. Talvolta la percezione del trattamento riguardo sia all'efficacia sia alla tollerabilità può essere profondamente diversa da parte del medico e del paziente; ciò si correla non solamente allo stato di malattia in atto ma, in gran parte, alle opinioni e alle aspettative del paziente riguardanti la concezione stessa di salute e malattia preesistenti all'esordio psicopatologico.

In linea generale la coscienza di malattia gioca un ruolo fondamentale, in quanto la percezione dello stato di malessere può contribuire al miglioramento dell'alleanza terapeutica, con una maggiore volontà da parte del soggetto di seguire le indicazioni del medico.⁶

Tra le cause di scarsa aderenza al trattamento farmacologico, gli effetti collaterali rappresentano un fattore rilevante. In particolare i disordini del movimento (acinesia, acatisia, distonia, discinesia) costituiscono uno dei motivi più frequenti di sospensione.⁷

Numerose evidenze dimostrano che gli antipsicotici di seconda generazione determinano complessivamente

una minore incidenza di effetti collaterali di tipo motorio e un minor impairment cognitivo, sebbene tra le diverse molecole esistano differenze tali da mettere in seria discussione un approccio farmacologico "di classe".⁸ Alcuni studi sembrerebbero dimostrare che complessivamente gli antipsicotici di seconda generazione determinano tassi minori di sospensione del trattamento a seguito di effetti collaterali di tipo motorio.⁹ Uno studio invece, in una valutazione costo-efficacia comparativa tra gli antipsicotici di seconda e prima generazione, basata su qualità della vita e rischio di sviluppare discinesie tardive (DT), non ha mostrato in termini farmacoeconomici un vantaggio dei primi rispetto ai secondi.¹⁰

Precedenti esperienze negative del soggetto, come per esempio reazioni disforiche acute o acatisia, frequenti con l'utilizzo di antipsicotici di prima generazione o con alcuni antipsicotici di seconda generazione, possono condizionare negativamente trattamenti prescritti successivamente anche a distanza di molti anni. Ne consegue la necessità di una particolare attenzione da

riservare nella scelta del trattamento. Una delle strategie possibili per migliorare l'aderenza al trattamento farmacologico è rappresentata dall'utilizzo dei preparati *long acting*. Queste formulazioni permettono non solo un monitoraggio dell'assunzione, ma anche una periodica rivalutazione del paziente e, solitamente, un atteggiamento più attivo da parte dell'équipe curante in caso di mancata assunzione. Per quanto concerne gli effetti collaterali di tipo motorio sia precoce sia tardivo, le formulazioni *long acting* nel caso degli antipsicotici di prima generazione non sembrano differire molto in termini di frequenza rispetto ai preparati a pronto rilascio,¹¹ con poche differenze tra i farmaci della stessa classe; sono riportati un vantaggio per pipotiazina palmitato e un più alto tasso di rischio per flufenazina decanoato. Per quanto concerne gli antipsicotici di seconda generazione in formulazione *long acting*, le considerazioni sono sostanzialmente sovrapponibili, anche se per una minor fluttuazione nei livelli plasmatici nei preparati *long acting* rispetto al trattamento orale sembrerebbe sussistere un vantaggio nei primi relativamente alla comparsa di alcuni effetti collaterali correlati al picco di assorbimento (ad es., distonie); essendo trattamenti relativamente recenti, i dati a disposizione sono ancora insufficienti per garantire forti evidenze e sono necessari ulteriori studi.¹²

L'impatto farmaco-economico della scarsa aderenza è rilevante; nel trattamento della schizofrenia è dimostrato che i costi legati alla gestione delle ricadute costituiscono la principale

voce di spesa nel lungo termine. È stato stimato che il costo della non aderenza alla terapia antipsicotica negli Stati Uniti nel 2005 andava da 1392 a 1826 milioni di dollari, con differenze tra gli stati dell'Unione.¹³ Un altro studio, condotto in Inghilterra,¹⁴ ha evidenziato come il costo in eccesso di un paziente non aderente per anno fosse di 2500 sterline per i soggetti in regime di ricovero.

Qualità della vita

Dare una definizione della qualità della vita è un compito estremamente arduo, che ha impegnato i filosofi sin dall'epoca della Grecia classica. Aristotele nell'*Etica nicomachea* utilizzava il concetto di *eudaimonia*, che in greco significa "buon spirito" o "felicità". L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce come qualità della vita (*quality of life*, QoL) "la percezione che gli individui hanno della posizione nella vita, nel contesto della cultura e del sistema dei valori nel quale vivono e in relazione ai loro obiettivi, alle loro aspettative, alle loro abitudini e alle loro preoccupazioni".¹⁵ È pertanto un dato costituito da una forte componente soggettiva, difficilmente oggettivabile da parte di un osservatore esterno (come può essere un medico). I sintomi difficilmente vengono colti nella loro completezza dagli strumenti standardizzati attualmente a disposizione dei clinici, ma sono fondamentali per il paziente che valuta la qualità della propria vita e ne influenzano la storia clinica. Per esempio, nel caso dei disturbi motori l'acatisia può essere un fenomeno poco evidente, ma soggettivamente estremamente sgrade-

vole per il paziente, mentre l'ipocinesia può essere un effetto collaterale relativamente poco disturbante per il paziente, ma molto evidente all'occhio del clinico.

Per tali ragioni la definizione di QoL è argomento di accese discussioni, e studi recenti mostrano come gli indicatori oggettivi e soggettivi di tale parametro non solo non siano correlati, ma si modificano in maniera diversa rispetto ai trattamenti. I pazienti tendono a definire la qualità in senso più globale, mentre i medici in termini di assenza di sintomi e necessità di un aiuto di tipo specialistico. Esiste pertanto una differenza prospettica che porta inevitabilmente a un certo grado di disaccordo.^{16,17} Malgrado queste limitazioni metodologiche, in molti studi la QoL viene utilizzata come indicatore di outcome terapeutico.

Quale è l'impatto dei disturbi del movimento indotti da farmaci sulla qualità della vita? Come distinguere questo da quello della malattia di base per

la quale è stato introdotto il farmaco? Alcuni fattori che influenzano la QoL dei soggetti affetti da disturbi iatrogeni sono riportati schematicamente nella Tabella 3. Le DT, i disturbi del movimento indotti da farmaci più frequenti, sono stigmatizzanti e se gravi comportano impairment funzionale con difficoltà nell'alimentazione, nell'eloquio e nella deambulazione. Nelle forme più severe è possibile una compromissione respiratoria, con un rischio alto di mortalità.¹⁸

Uno studio pionieristico su questo argomento effettuato su 60 soggetti ha valutato l'associazione tra DT e QoL in soggetti schizofrenici, rilevando una modesta riduzione della QoL, sebbene le dimensioni del campione non consentissero un'analisi statistica corretta sulla base della gravità della patologia che aveva richiesto l'intervento farmacologico.¹⁹

Molti lavori successivi hanno studiato questa correlazione, ma la maggior parte di essi non ha tenuto in considerazione il grado di gravità e di altera-

Tabella 3. Fattori che influenzano la qualità di vita.

- **Fattori socio-demografici:** età, sesso, educazione, presenza e tipo di attività
- **Fattori clinici:** diagnosi, ospedalizzazione, affidamento ai servizi sociali, terapie
- **Gravità dei sintomi:** positivi, negativi, disturbi dell'umore
- **Strategie di coping:** *valutazione:* minaccia, sfida, possibilità di controllo da parte del soggetto, possibilità di controllo da parte di altri, incontrollabilità, stress globale; *strategie:* svalutazione, evitamento, cambiamento della situazione, accomodamento, riduzione
- **Supporto sociale:** figure d'attaccamento, integrazione sociale, aiuto esterno tangibile, rassicurazioni sul valore, figure guida, opportunità di accadimento
- **Fattori stressanti:** frequenza di eventi di vita negativi, gravità degli eventi di vita negativi, frequenza di problematiche legate alle attività della vita quotidiana

Modificata dal riferimento bibliografico 20.

zione funzionale del campione valutato. Solo in alcuni infatti è stato utilizzata una valutazione standardizzata (attraverso la somministrazione di una *severity grading scale*). È facile intuire come la mancanza di tale indice renda incompleta la valutazione. In generale, la gravità appare superiore nei soggetti istituzionalizzati e con una patologia psichiatrica con quadro psicopatologico più grave, piuttosto che nei soggetti seguiti ambulatorialmente. Pur con questi limiti metodologici, numerosi autori concludono che la DT nella maggior parte dei casi ha un lieve grado di gravità e causa modesto distress e impairment funzionale.

Una revisione della letteratura internazionale¹⁰ ha dimostrato una relazione significativa tra DT e QoL, ma la DT appare essere responsabile solo dell'1% della varianza della QoL, mentre il peso maggiore sembra appartenere ai sintomi specifici della schizofrenia.

Un recente studio²¹ ha valutato, con un'analisi post hoc, i dati ricavati da un importante studio multicentrico internazionale osservazionale (lo studio SOHO) attraverso la somministrazione dello strumento Health Related Quality of Life; in particolare l'analisi era mirata alla possibile associazione tra eventi avversi al trattamento antipsicotico e QoL del soggetto affetto da schizofrenia. Secondo i risultati di questo studio, tra gli eventi avversi il maggior impatto spetta alle disfunzioni sessuali, seguite dai sintomi motori di tipo extrapiramidale e dalla DT.

Tale dato è stato confermato da un lavoro²² che ha individuato nei sintomi depressivi (a loro volta fattore di rischio per DT), nella presenza di parkin-

sonismi indotti da farmaci e nell'età di insorgenza della malattia i più forti predittori di una scarsa QoL secondo la valutazione di soggetti affetti da schizofrenia.

L'applicazione di queste evidenze alla comune pratica clinica si traduce nella necessità di porre particolare attenzione al significato soggettivo che assumono gli effetti collaterali nella valutazione complessiva della QoL da parte del paziente.²³ Tali considerazioni rappresentano un paradigma applicabile anche in disturbi motori secondari ad altre patologie: per esempio, nella malattia di Parkinson esistono fattori fortemente correlati al livello di funzionamento del paziente (la gravità del disturbo, le fluttuazioni sintomatologiche, la presenza di depressione o demenza), sebbene l'impatto sulla valutazione della QoL appaia influenzato da dimensioni soggettive.²⁴ Per questi motivi numerosi autori raccomandano una valutazione sistematica della tollerabilità del trattamento con antipsicotici. A tal fine può essere utilizzato il Tolerability and Quality of Life Questionnaire, uno strumento psicometrico specifico breve, di facile utilizzo e autosomministrato, validato con pazienti affetti da schizofrenia e disturbo bipolare, che contiene un item specifico per i disordini del movimento.²⁵

In conclusione, è opportuno sottolineare come, nella scelta di un trattamento farmacologico, sia fondamentale una valutazione sistematica della QoL del paziente, soprattutto nella sua dimensione soggettiva; una particolare attenzione andrebbe inoltre riservata agli aspetti di tollerabilità (soprattutto ai disturbi del movimento in-

dotti) che, come è stato evidenziato, rappresentano una delle principali cause di scarsa aderenza al trattamento. In generale l'obiettivo di garantire una buona aderenza al trattamento farmacologico appare prioritario sia sul piano strettamente clinico

sia su quello strategico-gestionale. La comune pratica clinica dovrebbe mirare a un riconoscimento precoce delle criticità, al fine di mettere in atto adeguate strategie di intervento con un conseguente miglioramento della prognosi e della QoL dei pazienti.²⁶

Bibliografia

1. Kampman O, Lehtinen K. Compliance in psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100(3):167-75.
2. Velligan DI, Lam YW, Glahn DC, et al. Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: a review of the literature. *Schizophr Bull* 2006;32(4):724-42.
3. Birnbaum M, Sharif Z. Medication adherence in schizophrenia: patient perspectives and the clinical utility of paliperidone ER. *Patient Prefer Adherence* 2008;2:233-40.
4. Citarella A, Putignano D, Cammarota S. Overview sulla scarsa aderenza al trattamento farmacologico nei pazienti schizofrenici e stima del fenomeno a livello delle Regioni italiane. *Giornale Italiano di Health Technology Assessment* 2011;4(1):33-40.
5. Kane JM. Treatment-resistant schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 9):35-40.
6. Weiss KA, Smith TE, Hull JW, Piper AC, Huppert JD. Predictors of risk of nonadherence in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Bull* 2002;28(2):341-9.
7. McCann TV, Deans C, Clark E, Lu S. A comparative study of antipsychotic medication taking in people with schizophrenia. *Int J Ment Health Nurs* 2008;17(6):428-38.
8. Correll UC, Leucht S, Kane J. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of one year studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:414-25.
9. Stanniland C, Taylor D. Tolerability of atypical antipsychotics. *Drug Saf* 2000;22(3):195-214.
10. Rosenheck RA. Evaluating the cost-effectiveness of reduced tardive dyskinesia with second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry* 2007;191:238-45.
11. Adams CE, Fenton MKP, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. 2001;179:290-9.
12. Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br J Psychiatry* 2009;195:S13-19.
13. Sun SX, Liu GG, Christensen DB, Fu AZ. Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States. *Curr Med Res Opin* 2007;23(10):2305-12.
14. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004;30(2):279-93.
15. The WHOQOL Group (1995a). The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995;41:1403.
16. Angermeyer MC, Holzinger A, Kilian R, Matschinger H. Quality of life as defined by schizophrenic patients and psychiatrists. *Int J Soc Psychiatry* 2001;47(2):34-42.
17. Balestrieri M, Di Sciascio G, Isola M, et al. Drug attitude and subjective well-being in antipsychotic treatment monotherapy in real-world settings. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2009;18(2):114-8.
18. Ballesteros J, González-Pinto A, Bulbena A. Tardive dyskinesia associated with higher mortality in psychiatric patients: results of a meta-analysis of seven independent studies. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(2):188-94.
19. Browne S, Roe M, Lane A, et al. Quality of life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94(2):118-24.
20. Kuehner C, Buerger C. Determinants of subjective quality of life in depressed patients: the role of self-esteem, response styles, and social support. *J Affect Disord* 2005;86(2-3):205-13.
21. Adrianzen C, Arango-Dávila C, Araujo DM, et al. Relative association of treatment-emergent adverse events with quality of life of patients with schizophrenia: post hoc analysis from a 3-year observational study. *Hum Psychopharmacol* 2010;25(6):439-47.
22. Kao YC, Liu YP, Chou MK, Cheng TH. Subjective quality of life in patients with chronic schizophrenia: relationships between psychosocial and clinical characteristics. *Compr Psychiatry* 2011;52(2):171-80.
23. Bebbington PE, Angermeyer M, Azorin JM, et al. Side-effects of antipsychotic medication and health-related quality of life in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2009;(438):22-8.
24. Winter Y, Korchounov A, Zhukova TV, Bertschi NE. Depression in elderly patients with Alzheimer dementia or vascular dementia and its influence on their quality of life. *J Neurosci Rural Pract* 2011;2(1):27-32.
25. Montejo AL, Lauffer JC, Cuervo J, et al. Validation of a specific measure to assess health-related quality of life in patients with schizophrenia and bipolar disorder: the 'Tolerability and quality of life' (TOOL) questionnaire. *Ann Gen Psychiatry* 2011;11:10-6.
26. Buscombe C, Alusi SH, Kahn DA. A biopsychosocial approach to improving quality of life in tardive dystonia. *J Psychiatr Pract* 2010;16(5):350-7.

Sindromi tardive: diagnosi

Non esiste un algoritmo per la diagnosi delle sindromi tardive. Il nesso causale tra esposizione a farmaci e disturbo del movimento è facile da identificare quando il paziente è seguito per disturbi psichiatrici ed è monitorato per gli effetti collaterali da farmaci attraverso un esame clinico periodico. Quando invece il paziente si rivolge al neurologo o ad altro specialista per un disturbo del movimento (un esempio non infrequente è il parkinsonismo) e la sua anamnesi farmacologia è apparentemente muta, la probabilità di arrivare alla diagnosi eziologica corretta poggia su due punti.

Il primo è l'accuratezza nell'intervista anamnestica, che porta il medico a dedicare un tempo adeguato ai farmaci assunti attualmente e in passato, ponendo domande non solo sui farmaci usati per i disturbi psichiatrici, ma anche allargando la visuale sui prodotti antivertiginosi, antiemetici e procinetici, elencando i nomi commerciali e incoraggiando il paziente e i familiari a esaminare la documentazione medica pregressa per riportare in una visita successiva i nomi delle medicine assunte in passato che al momento non vengono ricordate.

Il secondo punto è l'occhio allenato a cogliere i dettagli semeiologici del quadro clinico. Quando esaminiamo

un paziente con disturbi del movimento, la prima domanda a cui dobbiamo rispondere non è "Quale malattia ha?", ma "Quali movimenti fa?"; "Presenta un quadro misto ipo- e ipercinetico?"; "Vedo discinesie diverse?".

Infatti, come illustrato nei video allegati al testo, difficilmente le sindromi tardive si presentano come quadri semeiologicamente puri: la paziente con sindrome coreica oltre al quadro 2 di corea generalizzata, eclatante, presenta discinesie oro-linguali, parkinsonismo e acatisia. L'acatisia e le discinesie oro-linguali sono presenti anche nel paziente con parkinsoni- 5 smo. La paziente con discinesia bucco-linguale e blefarospasmo presenta 1 anche un parkinsonismo, e il ragazzo con distonia linguale e degli arti di de- 4 stra ha una mimica facciale povera e un'evidente riduzione dell'ammiccamento.

In conclusione, la complessità semeiologica, la presenza di discinesie bucco-linguali e la compresenza di sintomi ipocinetici in quadri ipercinetici devono indurre il sospetto clinico di una sindrome tardiva. Infine, la diagnostica strumentale può essere di supporto, permettendo di escludere danni strutturali al sistema nervoso o valutando l'integrità del sistema dopaminergico cortico-striatale.



Abnormal Involuntary Movement Scale

La Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) è una scala di valutazione clinica a 12 item, progettata allo scopo di valutare la gravità delle discinesie con particolare attenzione ai movimenti orofacciali, degli arti e ai movimenti del tronco, in pazienti in trattamento con farmaci neurolettici. Gli item supplementari valutano la gravità globale della malattia, l'incapacità funzionale ed il livello di consapevolezza dei movimenti del paziente e il grado di distress associato a tali elementi. La AIMS è stata ampiamente utilizzata per valutare la discinesia tardiva nell'ambito dei trial clinici sui farmaci antipsicotici. La valutazione tramite la scala AIMS richiede circa 5 minuti; grazie alla sua semplicità e rapidità, può essere facilmente integrata in una valutazione clinica sistematica da parte del medico o da personale specificamente preparato.

Istruzioni

Vi sono due procedure parallele, la procedura dell'esame clinico, in cui viene detto al paziente cosa fare, e la procedura di assegnazione del punteggio, in cui il medico valuta ciò che ha osservato.

Esame clinico

Prima o dopo il completamento di questa procedura, osservare il paziente a riposo senza che questi se ne accorga (ad es., quando si trova nella sala d'attesa). Durante l'esame utilizzare una sedia rigida, senza braccioli.

1. Chiedere al paziente se ha qualcosa in bocca (un chewing gum o una caramella) ed eventualmente rimuoverla.
2. Chiedere al paziente l'attuale stato di salute dei suoi denti. Chiedere al paziente se indossa o meno una dentiera. Chiedere se i denti o la dentiera lo infastidiscono.
3. Chiedere al paziente se nota qualche movimento della bocca, del volto, delle mani o dei piedi. In caso affermativo, chiedere al paziente di descriverli e di indicare in che misura tali movimenti lo infastidiscono o interferiscono con le sue normali attività.
4. Far sedere il paziente, indicandogli di tenere le mani sulle ginocchia, le gambe leggermente divaricate e i piedi ben poggiati a terra. (Osservare i movimenti che attraversano tutto il corpo mentre il paziente si trova in questa posizione).
5. Chiedere al paziente di sedersi con le mani penzolanti tra le gambe, se è un maschio, o al di sopra delle ginocchia, se è una femmina e indossa un vestito. (Osservare le mani e altre superfici corporee).
6. Chiedere al paziente di aprire la bocca. (Osservare la lingua a riposo all'interno della bocca). Eseguire questo test per due volte.
7. Chiedere al paziente di protrudere la lingua. (Osservare movimenti anomali della lingua). Eseguire questo test per due volte.
8. Chiedere al paziente di tamburellare il pollice con ciascuna delle altre dita il più rapidamente possibile per 10-15 secondi, prima con la mano destra, poi con la mano sinistra. (Osservare i movimenti del volto e delle gambe).
9. Flettere ed estendere il braccio destro e quello sinistro del paziente, uno alla volta.
10. Chiedere al paziente di alzarsi. (Osservare il paziente di profilo. Osservare tutte le superfici corporee nuovamente, incluso il bacino).
11. Chiedere al paziente di estendere entrambe le braccia frontalmente, con il palmo delle mani rivolto verso il basso. (Osservare tronco, gambe e bocca).
12. Chiedere al paziente di camminare pochi passi, girarsi e tornare indietro alla sedia. (Osservare le mani e l'andatura). Eseguire questo test per due volte.

Assegnazione del punteggio

Completare l'esame clinico prima di assegnare il punteggio. Per valutare il movimento (prime tre categorie), assegnare un punteggio a seconda del grado di gravità più elevato.

0=nessuno, 1=minimo (normale), 2=lieve, 3=moderato, 4=severo.

(In base alle istruzioni della scala AIMS, è possibile sottrarre un punto se i movimenti sono eseguibili solo su attivazione, anche se non tutti sono d'accordo su questa misura convenzionale).

AIMS: "Scala dei movimenti involontari patologici"

COGNOME

PERIODO

NOME

TERAPIA

Istruzioni:

Completare il procedimento d'esame (vedi allegato manuale) prima di compilare la presente scala.

Valutazione dei movimenti: assegnare il punteggio che corrisponde al più alto livello di gravità osservato. Nel caso di movimenti patologici che compaiono su attivazione, assegnare *un punto in meno* rispetto a quelli a comparsa spontanea

Codice:

0 = Nessuna-Normale 1 = Minima, al limite di norma 2 = Lieve 3 = Moderata 4 = Grave

Movimenti della faccia e della bocca

Muscoli della mimica facciale:

movimenti della fronte, delle palpebre, dell'area periorbitaria delle guance; includere il corruciarsi e l'ammiccamento, il sorridere e il fare le smorfie

0 1 2 3 4

Labbra e area periorale:

movimenti come quelli del baciare o del succhiare; far schioccare le labbra

0 1 2 3 4

Mascella:

mordere: serrare le mascelle; masticare; tenere la bocca aperta; lateralizzare la mandibola

0 1 2 3 4

Lingua:

valutare solo l'incremento dei movimenti sia con la lingua dentro la bocca sia con la lingua protrusa, NON l'incapacità di mantenere il movimento

0 1 2 3 4

Movimenti delle estremità

Estremità superiori (braccia, polsi, mani, dita):

includere i movimenti coreici (rapidi, obbiettivamente senza scopo, irregolari, spontanei), i movimenti atetoidi (lenti, irregolari, complessi, tortuosi): NON includere il tremore (ripetitivo, regolare, ritmico)

0 1 2 3 4

Estremità inferiori (gambe, ginocchia, caviglie, dita):

movimenti di lateralità del ginocchio; movimenti di percussione ritmica del suolo con il tallone ovvero con la punta del piede; movimenti di inversione e di eversione del piede

0 1 2 3 4

Movimenti del tronco

Collo, spalle, anche:

movimenti di dondolamento, di torsione, di contorsione; torsioni pelviche

0 1 2 3 4

Valutazioni globali

Gravità dei movimenti patologici:

Nessuna-Normale 0 Minima 1 Lieve 2 Moderata 3 Grave 4

Incapacità dovute ai movimenti patologici

Nessuna-Normale 0 Minima 1 Lieve 2 Moderata 3 Grave 4

Consapevolezza dei movimenti patologici da parte del paziente (valutare solo ciò che riferisce il paziente):

Nessuna consapevolezza 0 Consap., nessuna soffer. 1 Consap., soffer. lieve 2 Consap., soffer. moderata 3 Consap., soffer. grave 4

Situazione dentaria

Il paziente ha in atto problemi con i denti e/o la dentiera? No 0 Sì 1

Il paziente è solito portare la dentiera No 0 Sì 1

Scala di Simpson/Angus modificata per la valutazione degli effetti extrapiramidali

Fra le scale dedicate alla valutazione del parkinsonismo da farmaci, la Simpson/Angus Scale (SAS) è stata la prima scala specifica ed è stata la più utilizzata. La versione modificata qui riportata (MSAS), tradotta in italiano, comprende 12 item che valutano i segni clinici obiettivi: il cammino, la rigidità, l'acinesia globale, il tremore, la distonia, il riflesso glabellare e la scialorrea. Inoltre, viene valutato il grado di collaborazione del soggetto esaminato. Alla maggior parte degli item viene assegnato un punteggio da 0 a 5 in base alla gravità del sintomo. È una scala dotata di una buona validità e una buona riproducibilità inter-esaminatore, è facile da utilizzare nella pratica clinica e anche da medici non specialisti dei disturbi del movimento; inoltre è veloce, infatti viene eseguita in circa 10 minuti.

Scala di Simpson/Angus modificata per la valutazione degli effetti extrapiramidali

1) ANDATURA

Il paziente viene esaminato al suo ingresso nella stanza di osservazione. L'andatura, l'oscillazione delle braccia, la postura concorrono a formare le basi per la valutazione globale.

0 Normale	3 Rigidità – perdita delle oscillazioni	<input type="checkbox"/>
1 Diminuzione delle oscillazioni	4 Andatura strascicante	
2 Marcata diminuzione delle oscillazioni	5 Non valutato	

2) EQUILIBRIO

L'equilibrio si osserva facendo camminare il paziente attraverso la stanza, con la sua andatura abituale, su e giù, per 3-6 metri. Osservare il paziente quando si gira per cambiare direzione. Disturbi dell'equilibrio possono manifestarsi con la tendenza al cadere in avanti, indietro o di lato.

0 Normale	2 Decisamente anormale	<input type="checkbox"/>
1 Probabilmente anormale	3 Non valutato	

3) CADUTA DELLE BRACCIA

Il paziente e l'esaminatore sollevano entrambi le loro braccia all'altezza delle spalle e le lasciano cadere di lato. Nel soggetto normale si sente un deciso colpo quando le braccia toccano i fianchi. Nel paziente con una sindrome di Parkinson molto grave le braccia cadono molto lentamente.

0 Normale	3 Nessun colpo	<input type="checkbox"/>
1 Contatto appena udibile	4 Lenta caduta, come se incontrasse una resistenza	
2 Nessun rimbalzo	5 Non valutato	

4) RIGIDITÀ DELLE ARTICOLAZIONI MAGGIORI

Esaminare la resistenza ai movimenti passivi da entrambi i lati. Il paziente siede in posizione di rilassamento; l'esaminatore afferra il polso e poi il gomito e compie movimenti di flessione, estensione e rotazione attorno all'articolazione. Per esaminare la spalla dapprima si afferra il braccio del paziente per formare un angolo retto all'articolazione gomito e alternativamente si solleva e si abbassa l'arto, quindi si fanno compiere dei movimenti di pronazione e di supinazione al braccio. Per esaminare il paziente che non è in grado di raggiungere il rilassamento muscolare, l'esaminatore, stando di fronte al paziente, stringe nelle sue mani del paziente, e con forza spinge e tira le braccia del paziente su, giù e poi verso un lato e verso l'altro.

0 Normale	3 Marcata rigidità ma possibilità di eseguire facilmente ogni tipo di movimento	<input type="checkbox"/>
1 Lieve rigidità	4 Estrema rigidità; ogni tipo di movimento limitato o eseguito con difficoltà	
2 Moderata rigidità; decisamente anormale	5 Non valutato	

5) TROCLEA

La troclea si apprezza direttamente durante i movimenti di flessione, estensione e rotazione/supinazione delle articolazioni maggiori dell'arto superiore.

0 Assente	2 Decisamente presente	<input type="checkbox"/>
1 Molto lieve	3 Non valutato	

6) SEGNO DELLA GLABELLA

Si chiede al paziente di tenere gli occhi ben aperti, di fissare un punto in lontananza e di non ammiccare. L'esaminatore ponendosi di fianco al paziente ed evitando con cura che la sua mano o le sue dita entrino nel campo visivo del paziente, colpisce la regione della glabella con la punta delle dita in modo rapido e costante (circa 2 colpi al sec.) per almeno 10 volte, dopo una breve pausa ripete la sequenza per almeno altre due volte. L'incapacità ad estinguere l'ammiccamento dopo pochi colpi è da considerarsi una risposta anormale da valutarsi secondo la gravità.

0 Risposta normale	2 Risposta decisamente anormale	<input type="checkbox"/>
1 Risposta anormale in modo dubbioso	3 Non valutato	

Scala di Simpson/Angus modificata per la valutazione degli effetti extrapiramidali

7) TREMORE

Il tremore può essere osservato alla testa, alla mandibola, alla lingua ed alle gambe. Si esamina direttamente all'arto superiore facendo stendere in avanti le braccia, le mani e le dita al paziente seduto.

- | | |
|--|--|
| 0 Assente o appena visibile | 3 Marcato; presente senza interruzione e di ampiezza marcata |
| 1 Lieve; decisamente presente nell'arto esteso | 4 Grave; decisa menomazione funzionale |
| 2 Moderato; presente senza interruzione a riposo e di ampiezza significativa | 5 Non valutato |

8) SALIVAZIONE

Si osserva il paziente mentre parla e quindi gli si chiede di aprire la bocca e sollevare la lingua.

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| 0 Normale | 3 Decisa difficoltà nel parlare |
| 1 Ristagno in bocca | 4 Sbavamento |
| 2 Occasionale difficoltà nel parlare | 5 Non valutato |

9) ACINESIA

L'osservazione durante l'intero esame forma la base per questa valutazione.

- | | |
|--|---|
| 0 Assente | 3 Marcato; difficoltà ad iniziare i movimenti o a parlare; arresto dei movimenti durante la loro esecuzione |
| 1 Lieve; il rallentamento dà ai movimenti un aspetto caratteristico; il soggetto sembra apatico; vi è diminuzione del linguaggio | 4 Estremo; si muove con grande sforzo o appare impietrito; mutismo |
| 2 Moderato; movimenti ridotti; scarso o assente il gesticolare; scarso o assente il linguaggio spontaneo | 5 Non valutato |

10) ACATISIA

L'irrequietezza motoria appare come aumentata attività motoria durante l'intervista e comprende l'incapacità a restare seduti o l'andare su e giù. Valutare anche le sensazioni di irrequietezza interiore ("voglio schizzare fuori dalla pelle").

- | | |
|--|---|
| 0 Assente | 3 Marcato; il paziente si alza in continuazione durante l'esame; è incapace di concentrarsi |
| 1 Lieve; occasionale irrequietezza osservata durante l'esame e/o il riferimento soggettivo di una definita irrequietezza | 4 Estremo; esaltata attività motoria; ansiosità |
| 2 Moderato; continua irrequietezza osservata e/o il riferire soggettivo di una marcata irrequietezza | 5 Non valutato |

11) REAZIONI DISTONICHE ACUTE

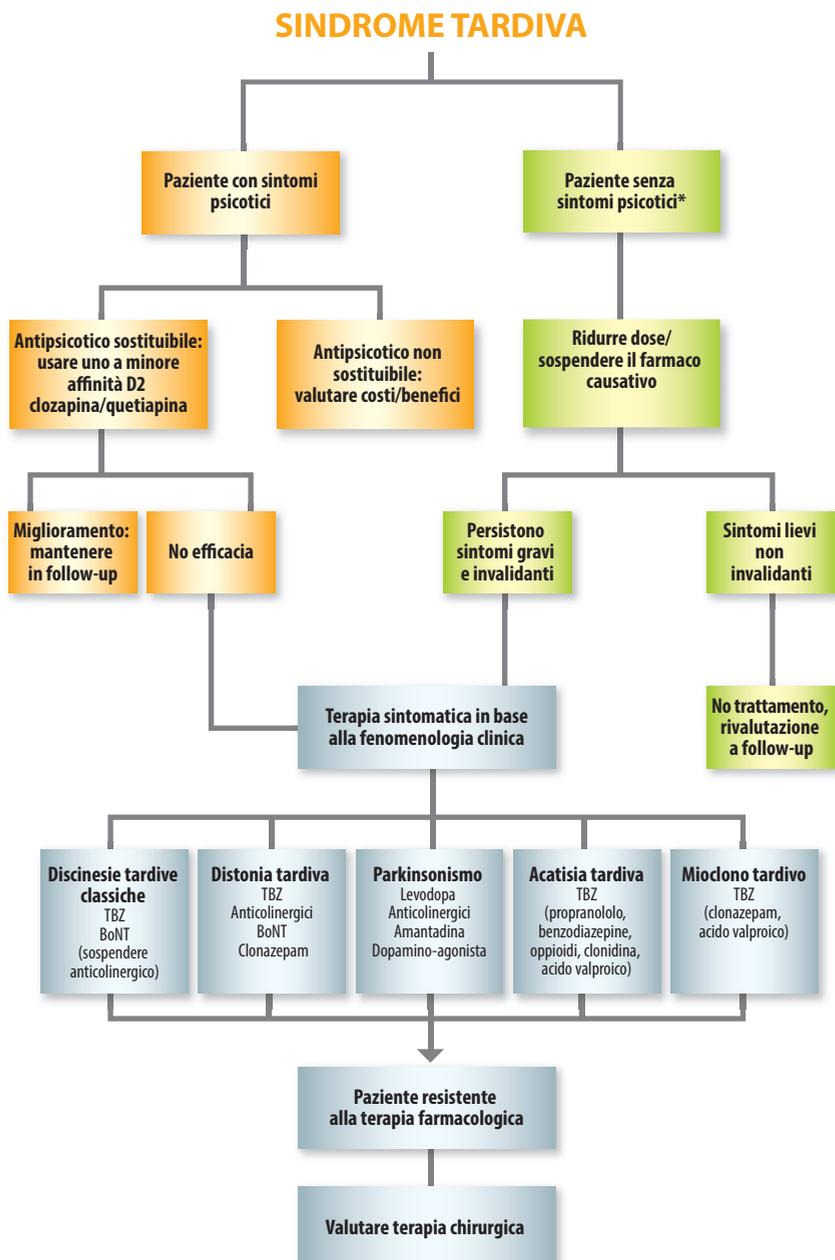
- | | |
|-------------------|------|
| Osservate: | 0 No |
| | 1 Sì |
| Descrizione | |

12) COLLABORAZIONE

Il grado di collaborazione del paziente durante l'intero esame forma la base per questa valutazione. L'apparente incapacità a comprendere o ad eseguire delle istruzioni (es. rilasciare le braccia) in un paziente per altri versi collaborativo non deve essere valutata come mancanza di collaborazione.

- | | |
|--|---|
| 0 Il paziente collabora | 3 Molto poco collaborativo; diverse prove non possono essere ultimate |
| 1 Qualche resistenza ma collabora nell'esecuzione dell'esame | |
| 2 Non collaborativo: l'esame viene completato con grande difficoltà oppure una o due prove non possono essere completate | |

Sindromi tardive: terapia



*Considerare l'eventuale sospensione di anticolinergici. BoNT: tossina botulinica; TBZ: tetrabenazina.

Antipsicotico Farmaco psicotropo con attività principale contro i sintomi delle psicosi. I farmaci antipsicotici trovano la loro indicazione in particolare nella schizofrenia, nel disturbo bipolare, nel disturbo schizoaffettivo, nel disturbo delirante e come coadiuvanti nelle turbe comportamentali, in alcune forme di disturbo ossessivo-compulsivo, nella depressione con caratteristiche psicotiche. Vengono generalmente divisi in antipsicotici di "prima" e di "seconda generazione". Il termine "antipsicotico" ha sostituito il termine "neurolettico" per quelli di prima generazione che agiscono principalmente sui sintomi positivi, in quanto il meccanismo di azione si esplica principalmente sui recettori della monoamine, come per quelli di seconda generazione che però svolgono la loro azione su un più ampio spettro recettoriale e sono gravati da minore insorgenza di effetti collaterali. Il termine "neurolettico" è inoltre più generico, potendo essere utilizzato comunemente anche per anestetici generali e locali, narcotici, ipnotici, tranquillanti, anticonvulsivanti ecc.

Atetosi Movimento polipoide, lento, continuo che interessa principalmente le porzioni distali degli arti.

Discinesie Movimenti involontari anomali. Comprendono: Atetosi, Ballismo, Corea, Distonia, Mioclono, Tic. Il

tremore viene da alcuni considerato a parte a causa della diversa patogenesi. Con il termine corea, distonia ecc., si indica sia la discinesia, sia la sindrome clinica.

Distonia Movimento involontario caratterizzato da contrazioni muscolari protratte nel tempo, le quali provocano frequentemente movimenti involontari ripetitivi di tipo torsionale (a volte, anche pseudo-ritmici) o posture anomale.

Disturbo del movimento I disturbi del movimento rappresentano la manifestazione clinica della disfunzione dei nuclei e delle connessioni neurali dei gangli della base. Comprendono numerosi disturbi neurologici caratterizzati da movimenti involontari di tipo ipocinetico o ipercinetico. Il termine *disturbo del movimento* è da preferire al vecchio termine *patologia extrapiramidale*.

Iatrogeno Relativo o conseguente a un intervento di tipo medico, in via diretta o mediata.

Mioclonie Movimenti involontari improvvisi, fulminei e pertanto di brevissima durata e rapidissimi. Coinvolgono, in ciascuna sede corporea coinvolta, un solo muscolo oppure un ristrettissimo gruppo di muscoli. Il mioclono è l'unico disturbo del movimento che può essere causato anche

da un'improvvisa cessazione di attività muscolare (= mioclono negativo).

Movimenti coreici Movimenti involontari irregolari, imprevedibili (= non stereotipati), di breve durata, rapidi (la velocità può variare), topograficamente migranti in maniera casuale. Se i movimenti sono caratterizzati da una forza propulsiva particolarmente elevata ("violenti") e interessano le porzioni prossimali degli arti, si parla di **ballismo**. All'estremo opposto, il **movimento atetoide** interessa le estremità degli arti e consiste in un movimento più lento, polipoide. I movimenti coreici, ballici e atetoidi fanno parte dello spettro di discinesie che caratterizzano le sindromi coreiche.

Neurotrasmettitore Sostanza che veicola le informazioni fra le cellule neuronali attraverso la trasmissione sinaptica.

Sviluppo "normotipico" o "neurotipico" Sviluppo motorio, linguistico e relazionale nei limiti della norma per età, in assenza di comportamenti anomali.

Tic Movimenti stereotipati, rapidi e il più delle volte di breve durata, talora più lenti (tic distonici). Appaiono come delle caricature di movimenti, di frammenti di movimenti o di sequenze complesse di movimenti volontari, e per tale motivo si possono mimare. Afinalistici o pseudo finalistici. Sebbene in maniera variabile, sono per brevi intervalli sopprimibili dal controllo volontario. I tic possono essere motori o sonori, semplici o complessi.

Tremore Oscillazione ritmica involontaria di una parte del corpo, che scaturisce da contrazioni alternate o sincrone ("co-contrazione") di muscoli fra loro antagonisti e sottoposti a innervazione reciproca.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xenazina 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

Principio attivo: tetrabenazina 25 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese per uso orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Disordini del movimento associati a Corea di Huntington.

Xenazina 25 mg è indicato anche nel trattamento della discinesia tardiva da moderata a severa invalidante e/o socialmente imbarazzante. Tale condizione deve permanere anche dopo sospensione di una terapia con antipsicotici, oppure nei casi in cui non c'è possibilità di interrompere il trattamento antipsicotico; indicato anche in casi in cui la discinesia persiste nonostante riduzione del dosaggio dell'antipsicotico o sostituzione con antipsicotici atipici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Disturbi del movimento associati a malattie organiche del sistema nervoso centrale.

Adulti

Il dosaggio e la somministrazione sono variabili e vanno adattati alle condizioni del singolo paziente. Lo schema che segue deve pertanto essere considerato solo una guida. 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, oppure fino a raggiungere la dose limite tollerata, indicata dalla comparsa di effetti indesiderati, indipendentemente da quale sia la dose più bassa.

Se non si ottiene un miglioramento al dosaggio massimo in 7 giorni di terapia, è poco probabile che il medicinale risulti efficace aumentando ulteriormente il dosaggio o prolungando il periodo di trattamento.

Discinesia tardiva

Si consiglia di iniziare con 12,5 mg al giorno e successivamente di aumentare gradualmente il dosaggio in funzione della risposta. Si dovrebbe sospendere il trattamento in mancanza di beneficio oppure quando gli effetti indesiderati non siano tollerati dal paziente.

Anziani

Non sono stati condotti studi specifici nell'anziano. Tuttavia, Xenazina 25 mg è stato somministrato in anziani, al dosaggio standard, senza particolari problemi. L'esperienza clinica suggerisce comunque che siano impiegate dosi ini-

ziali e di mantenimento ridotte.

Reazioni avverse simil-Parkinsoniane sono relativamente comuni in questi pazienti e possono essere dose-limitanti.

Bambini

Non sono disponibili studi clinici adeguatamente controllati nei bambini, pertanto non possono essere fornite specifiche raccomandazioni sul dosaggio di Xenazina da utilizzare in pediatria.

Insufficienza renale

Non è stato studiato l'utilizzo di tetrabenazina in pazienti con insufficienza renale. La limitata esperienza clinica disponibile suggerisce che il trattamento sia iniziato con metà della dose impiegata nell'adulto (12,5 mg al giorno, pari a mezza compressa), titolando poi lentamente e con cautela sulla base della risposta e della tollerabilità individuali.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (tetrabenazina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Tetrabenazina è controindicata durante l'allattamento al seno.

Tetrabenazina è controindicata in pazienti con depressione clinica scarsamente controllata.

Da non somministrare a pazienti in trattamento con inibitori delle MAO, a meno che tale terapia non sia stata sospesa da almeno 2 settimane (vedere sezioni 4.4, 4.5 e 4.6).

Da non somministrare a pazienti in trattamento con reserpina.

Da non somministrare a pazienti con sindrome di Parkinson e rigidità ipocinetica (parkinsonismo).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La dose di tetrabenazina deve essere titolata per individuare per ciascun paziente la dose più adatta. Il trattamento deve essere periodicamente rivalutato nell'ambito del quadro clinico generale del paziente.

Discinesia tardiva

La terapia con tetrabenazina va effettuata quando la discinesia tardiva persiste anche dopo aver ridotto o interrotto una terapia con antipsicotici o quando è stata fatta la sostituzione con antipsicotici atipici, oppure quando la sospensione o la sostituzione con farmaci antipsicotici atipici non sono possibili.

Depressione:

La tetrabenazina può causare depressione o peggiorare la depressione pre-esistente.

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati in pazienti che assumevano il prodotto. Si deve prestare particolare cautela nei pazienti che presentano una storia di depressione o di tentativi o ideazione suicidari. Se si manifestano depressione o ideazione suicidarie, si possono controllare riducendo la dose di tetrabenazina e/o iniziando la terapia antidepressiva.

Se la depressione o l'ideazione suicidaria sono profonde o persistono, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con tetrabenazina e l'inizio di una terapia con antidepressivi.

Non devono essere utilizzati antidepressivi inibitori delle MAO finché non sono trascorse almeno due settimane da quando è stata assunta l'ultima dose di tetrabenazina, al fine di evitare una interazione tra farmaci potenzialmente grave (vedere sezione 4.3, 4.5 e 4.8).

Parkinsonismo

Tetrabenazina può indurre parkinsonismo e aggravare i sintomi pre-esistenti della malattia di Parkinson.

La dose di tetrabenazina deve essere aggiustata secondo indicazioni cliniche per minimizzare questo effetto indesiderato.

Sindrome neurolettica maligna

La sindrome neurolettica maligna è una rara complicanza della terapia con tetrabenazina. La sindrome neurolettica maligna si verifica più spesso all'inizio del trattamento o in conseguenza di variazioni di dosaggio. I principali sintomi di questa condizione sono disordini psichici, rigidità, ipertermia, disfunzioni autonome (sudorazione e fluttuazioni della pressione arteriosa) ed elevati livelli di creatinina fosfochinasi. Se si sospetta una sindrome neurolettica maligna si deve interrompere immediatamente il trattamento con tetrabenazina e iniziare un trattamento appropriato.

QTc

La tetrabenazina causa un lieve incremento (fino a 8 msec) nell'intervallo QT corretto. Tetrabenazina deve essere usata con cautela se assunta in combinazione con altre sostanze che prolungano il tratto QTc e in pazienti con sindrome congenita del QT lungo e una storia di aritmie cardiache.

Da somministrare con cautela in pazienti con insufficienza epatica.

Il prodotto contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

L'uso di Tetrabenazina in pazienti con insufficienza renale non è stato studiato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Tetrabenazina inibisce l'azione di levodopa e quindi ne attenua l'effetto.

Tetrabenazina non deve essere somministrata in presenza di inibitori delle MAO a causa del rischio di possibili gravi interazioni che danno origine a crisi ipertensive (vedere sezione 4.3 Controindicazioni e 4.8 Effetti indesiderati). Devono trascorrere almeno 14 giorni tra la sospensione di un inibitore delle MAO e l'inizio del trattamento con tetrabenazina.

Si deve prendere in considerazione la possibilità

che si manifestano effetti sedativi additivi quando tetrabenazina viene utilizzata in combinazione con depressori del SNC (incluso alcool, neurolettici, ipnotici e oppiacei).

Vi è un potenziale rischio di impoverimento significativo della dopamina quando si somministra tetrabenazina contemporaneamente ad agenti neurolettici (ad esempio aloperidolo, clorpromazina, metoclopramide, ecc.) ed i pazienti devono essere monitorati clinicamente per riscontrare l'eventuale insorgenza di parkinsonismo. La sindrome neurolettica maligna è stata osservata in casi isolati.

L'uso concomitante di tetrabenazina con farmaci anti-ipertensivi e beta-bloccanti può aumentare il rischio di ipotensione ortostatica.

Studi in vitro e in vivo indicano che i metaboliti α -DTBZ e β -DTBZ della tetrabenazina sono substrati del CYP2D6. Deve essere usata cautela quando si aggiunge un inibitore del CYP2D6 (come fluoxetina, paroxetina, chinidina, duloxetina, terbinafina, amiodarone o sertralina) ad un paziente già in trattamento con dosi stabili di tetrabenazina e si deve prendere in considerazione la possibilità di una riduzione della dose di tetrabenazina.

Tetrabenazina deve essere usata con prudenza se assunta con sostanze note per prolungare l'intervallo QTc, inclusi farmaci antipsicotici (es. clorpromazina, tioridazina), antibiotici (es. gatifloxacina, moxifloxacina) e farmaci antiaritmici di classe IA e III (es. chinidina, procainamide, amiodarone, sotalolo).

Xenazina 25 mg inibisce l'azione della reserpina. Il pretrattamento con antidepressivi triciclici potrebbe limitare o capovolgere gli effetti della tetrabenazina, dando luogo ad effetti paradossi. Studi nell'animale hanno evidenziato che la difenilidantoina antagonizza gli effetti della tetrabenazina sulla locomozione.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non ci sono dati sufficienti sull'uso di tetrabenazina nelle donne in gravidanza.

Studi condotti su animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere sezione 5.3).

Non è ben noto il potenziale rischio negli esseri umani. Tetrabenazina non deve essere usata durante la gravidanza.

Dati chimico-fisici suggeriscono che i metaboliti di tetrabenazina possono essere escreti nel latte materno. Non si può escludere il rischio per il bambino in allattamento.

Tetrabenazina non va somministrata durante l'allattamento al seno (vedere sezione 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvertiti che Xenazina 25 mg può causare sonnolenza e quindi alterare la capacità di svolgere certe attività (guidare, usare macchinari, ecc.), in diversa misura a seconda della dose e sensibilità individuale.

4.8 Effetti indesiderati

I più frequenti effetti indesiderati osservati con tetrabenazina sono: sonnolenza, parkinsonismi, depressione (che a volte è stata associata a ideazione e comportamento suicidari).

Altri potenziali effetti indesiderati sono elencati di seguito. Gli effetti sono generalmente rever-

sibili una volta che il trattamento viene interrotto.

Viene data l'incidenza degli effetti indesiderati quando nota, tuttavia per alcuni effetti l'incidenza non può essere accuratamente stimata dai dati disponibili.

Categorie di sistema/organo	Reazioni					
	Molto comuni (> 1/10)	Comuni (≥1/100 a <1/10)	Non comuni (≥1/1,000 a ≤1/100)	Rare (≥1/10,000 a ≤1/1,000)	Molto rare (≤1/10,000)	Non note
Patologie del sangue e del sistema linfatico					Leucopenia	
Disturbi psichiatrici	Depressione	Agitazione Ansietà Insonnia Confusione				Disorientamento Nervosismo Irrequietezza Disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza parkinsonismo (può includere problemi di equilibrio) tremori o eccesso di salivazione				Sindrome neurolettica maligna	Atassia, Acatisia, Distroia Perdita di memoria Vertigini
Patologie oculari					Crisi oculogire Fotofobia	
Patologie cardiache						Bradicardia
Patologie vascolari						Ipotensione posturale Crisi ipertensive
Patologie Gastro-intestinali						Problemi di deglutizione Nausea Vomito Dolore epigastrico Diarrea Costipazione Bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						Traspirazione
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella						Ciclo mestruale irregolare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						Fatica Stanchezza Ipotermia

È stata segnalata Sindrome Neurolettica Maligna in pazienti trattati con tetrabenazina. Essa può manifestarsi subito dopo l'inizio della terapia, in seguito a cambiamenti di dosaggio oppure dopo un trattamento prolungato. I sintomi principali sono: disturbi psichici, rigidità, ipertermia, disfunzione autonoma ed elevati livelli di creatinina fosfochinasi. In casi sospetti di Sindrome Neurolettica Maligna bisogna sospendere immediatamente il trattamento con tetrabenazina ed adottare una appropriata terapia di supporto (vedere sezioni 4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego).

Per evitare il rischio di un'interazione potenzialmente grave che provochi una crisi ipertensiva, devono trascorrere almeno 14 giorni tra la sospensione di un inibitore delle MAO e l'inizio del trattamento con tetrabenazina, così come tra l'interruzione della tetrabenazina e l'inizio del trattamento con un inibitore delle MAO.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi di sovradosaggio possono includere nausea e vomito, diarrea, sonnolenza, sudorazione, ipotensione e ipotermia, confusione, allucinazioni. La terapia con tetrabenazina deve essere interrotta e si deve adottare un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci del sistema nervoso. Codice ATC: N07XX06

La tetrabenazina è un inibitore specifico, ad alta affinità, della captazione delle monoammine nelle vescicole granulari dei neuroni presinaptici del sistema nervoso centrale.

Tetrabenazina agisce in modo simile alla reserpina, rispetto alla quale, tuttavia, presenta attività periferica trascurabile ed una durata d'azione più ridotta.

Nella sperimentazione animale, tetrabenazina ha ridotto l'attività motoria spontanea in misura dose-dipendente; la durata d'azione è stata di 5-6 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tetrabenazina è rapidamente e quasi completamente assorbita dal tratto gastrointestinale. La sua biodisponibilità orale è bassa e assai variabile a causa dell'elevato effetto di primo passaggio epatico. Il legame alle proteine plasmatiche è dell'83-85%. La biodisponibilità del suo principale metabolita, la idrossitetrabenazina, è superiore all'80%. Il volume di distribuzione è elevato. Solo piccole quantità si rintracciano immodificate nelle urine. Dati pubblicati riportano che la idrossitetrabenazina è attiva quanto la tetrabenazina nella deplezione delle ammine cerebrali ed è quindi probabile che questo metabolita sia il principale responsabile dell'effetto terapeutico. Sia la tetrabenazina che la idrossi-

tetrabenazina superano facilmente la barriera ematoencefalica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi sugli animali hanno dimostrato che la tetrabenazina interviene nel metabolismo delle ammine biogene, come la serotonina e la noradrenalina, e che tale attività è prevalentemente circoscritta al sistema nervoso centrale. Si ritiene che gli effetti della tetrabenazina sulle ammine cerebrali spieghino gli effetti clinici osservati nell'uomo.

Nei test di tossicità per lo sviluppo non vi era alcuna evidenza di mortalità in utero, di ritardo della crescita o di teratogenicità in ratti e conigli. In uno studio perinatale e postnatale nei ratti, sono state osservate morti neonatali. Tuttavia in base all'inadeguata assistenza materna osservata nelle madri ratte e alla tipologia delle morti dei piccoli di ratto, gli effetti osservati in questo studio sono imputabili alla deficienza di cure materne alla nascita o poco dopo la nascita, piuttosto che a un effetto diretto su qualsiasi parametro di sviluppo o riproduttivo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido, lattosio, talco, magnesio stearato, ossido di ferro giallo E172.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore per compresse bianco di HDPE con chiusura di sicurezza contenente 112 compresse divisibili.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, Parma.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Xenazina 25 mg compresse, 112 compresse divisibili
AIC N. 036688012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione AIFA del 30 Luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Agosto 2011

