

Il trattamento farmacologico dei tic nella sindrome di Gilles de la Tourette

Andrea E. Cavanna^{1,2}, Andrea Nani¹

Abstract

Tourette syndrome is a neurodevelopmental disorder characterised by the chronic presence of multiple motor tics (e.g. eye blinking, shoulder shrugging, etc.) and at least one vocal/phonic tic (e.g. grunting or sniffing). The clinical picture of patients with Tourette syndrome is often complicated by tic-related behavioural problems and associated psychopathology. The pathophysiology of Tourette syndrome is poorly understood, however converging evidence from neuroimaging studies suggests abnormalities within the fronto-striatal pathways. The pharmacological management of the tic symptoms focuses on the dopaminergic and noradrenergic pathways and aims to improve the health-related quality of life of patients.

Keywords: Psychopathology; Pharmacological treatment; Tourette Syndrome; Tics
Pharmacological treatment of tics in Gilles de la Tourette Syndrome
CMI 2011; 5(4): 145-155

¹ Michael Trimble
Neuropsychiatry Research
Group, University
of Birmingham and
BSMHFT, Birmingham,
UK

² Sobell Department of
Motor Neuroscience and
Movement Disorders,
Institute of Neurology
and University College
London, UK

INTRODUZIONE

La sindrome di Gilles de la Tourette – più brevemente sindrome di Tourette (ST) – è un disturbo cronico ed evolutivo caratterizzato da tic motori multipli, e da almeno un tic vocale, non necessariamente concomitanti, presenti per un periodo di tempo superiore a un anno [1]. I tic sono definiti come movimenti o vocalizzi rapidi, improvvisi, ricorrenti, non ritmici e stereotipati [2]. Il disturbo esordisce in età giovanile, prima dei 18 anni, con frequenza quasi quotidiana oppure intermittente, senza che si verifichi un periodo libero da tic superiore a 3 mesi consecutivi.

L'etiologia della ST è complessa: le influenze genetiche sono forti e rilevanti, accompagnate da ripetute infezioni streptococciche e da complicanze pre- e perinatali che possono interessare il fenotipo [3]. Diverse varianti geniche sono state identificate in pazienti affetti da ST, sollevando la possibilità che la sindrome comprenda

svariati fenotipi clinici [4,5]. A livello neurofisiologico, le strutture cerebrali interessate sono i gangli della base e la corteccia associativa. La quasi totalità degli studi di *neuroimaging*, infatti, ha rivelato una ridotta attività dei gangli della base in soggetti tourettici rispetto ai controlli sani. I risultati sono stati confermati anche da studi sul metabolismo e sul flusso ematico cerebrale, i quali evidenziano, a livello dei gangli basali, un'alterazione del circuito dopaminergico cortico-striato-talamo-corticale, specialmente nei pressi delle porzioni del nucleo caudato dello striato ventrale, una delle regioni essenziali per l'espressione del comportamento motorio [6].

TIC E SINTOMATOLOGIA CORRELATA

Nonostante la ST sia stata a lungo considerata come entità nosologica rara, si calcola che lo 0,5-1% della popolazione pediatrica

Corresponding author
Andrea E. Cavanna
a.cavanna@ion.ucl.ac.uk

in età scolare possa soddisfare gli attuali criteri diagnostici per questa patologia, in gradi diversi di severità [7].

Generalmente l'età media in cui si presentano i primi sintomi motori della ST è compresa tra i 5-7 anni, mentre i tic vocali compaiono di norma intorno a 10 anni d'età. A proposito dei tic vocali, alcuni Autori suggeriscono che sarebbe più corretto descriverli come tic fonici, in quanto non in tutti è specificamente coinvolto l'uso delle corde vocali [7]. In generale, si possono identificare:

- tic motori semplici, che coinvolgono prevalentemente la muscolatura mimica del volto (quali l'ammiccamento, la rotazione degli occhi, la protrusione della lingua, le smorfie del viso, ecc.);
- tic motori complessi (quali gli atti di saltare, di accovacciarsi, di aggiustarsi i vestiti);
- tic vocali (quali grugniti, colpi di tosse, schiarirsi la voce, fischiare, ecc.).

Nel corso della giornata i tic si presentano a ondate, e possono aggravarsi a seconda di situazioni di tensione e di circostanze stressanti o dell'inattività, mentre, al contrario, la loro frequenza diminuisce con l'attività fisica e la concentrazione [2]. Anche con gli anni la loro intensità e cadenza oscillano incostantemente. È indicativo che gli stessi tic offrano un temporaneo sollievo a sensazioni soggettive di tensione e di disagio, o anche dette "tic sensitivi", che li precedono. Tali sentori sono chiamati, nella letteratura di lingua inglese, *premonitory urges* e, caratteristicamente, la maggioranza dei pazienti con ST dichiara di esserne affetta (80-90%) [8,9]. Sembra inoltre che la manifestazione di queste sensazioni premonitrici aumenti con l'età dei pazienti. Banaschewski e collaboratori, intervistando 254 giovani affetti da ST, hanno riscontrato che il 24% degli intervistati tra 8 e 10 anni, il 34% degli intervistati tra 11 e 14 anni, e il 57% degli intervistati tra 15 e 19 anni d'età riportavano di percepire tali sensazioni [10]. Non è chiaro, tut-

tavia, se questi fenomeni esistano in misura minore nei soggetti più giovani o se invece siano comunque presenti, ma non riportati perché i pazienti, a causa dell'età immatura, non sono ancora in grado di identificarli e/o descriverli appropriatamente. Diversi studi, tuttavia, suggeriscono che tali sensazioni diventino rilevanti intorno a 10 anni d'età [8] e che siano più frequenti di quanto inizialmente ci si aspettasse [11-15]. Inoltre le *premonitory urges* sono fenomeni spesso comuni a un'altra psicopatologia correlata e in certi casi concomitante alla ST: il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) [16]. Alcuni Autori, pertanto, allo scopo di introdurre i tic sensitivi nella valutazione clinica dei pazienti, hanno proposto una scala psicometrica (*Premonitory Urge for Tics Scale*) per la loro misurazione [17], anche in considerazione del fatto che molti pazienti con ST descrivono la loro lotta contro le sensazioni premonitrici addirittura più prostrante dello sforzo di trattenere i tic veri e propri. I pazienti sono comunque in grado di estinguere i tic volontariamente per periodi di tempo variabili (secondi-minuti-ore), incrementando tuttavia la propria "tensione interna" che provoca un susseguente *rebound* [2].

Sono solitamente presenti anche sintomi tic-correlati. A questo proposito sono stati ampiamente riportati in letteratura la balbuzie, l'ecolalia (la ripetizione di parole pronunciate da altri), la palilalia (la ripetizione di parole appena pronunciate), la paliprassia (la ripetizione di azioni appena compiute), la coprolalia (il proferimento di espressioni volgari e/o oscene) e la coproprassia (il compimento di gesti volgari e/o osceni). La coprolalia, che di solito insorge intorno ai 14 anni, è stata riportata approssimativamente in un terzo dei pazienti in ambito clinico. È tuttavia importante evidenziare che essa scende a percentuali più basse, non superiori al 10%, in campioni più ampi [7]. La coproprassia è riportata in un intervallo compreso tra 3% e 21% dei pazienti, men-

Criteri DSM-IV-TR per la diagnosi della sindrome di Gilles de la Tourette [1]

1. Presenza, non necessariamente concomitante, di più tic motori e uno o più tic vocali
2. I tic si manifestano più volte al giorno (solitamente in accessi), con frequenza quasi quotidiana oppure intermittente per più di un anno, durante il quale non si è verificato un periodo libero da tic superiore a 3 mesi consecutivi
3. L'età di esordio è prima dei 18 anni
4. Il disturbo non è dovuto agli effetti diretti dell'assunzione di una sostanza (es. stimolanti) o a una condizione medica generale (es. malattia di Huntington o encefalite postvirale)

tre gli ecofenomeni in un intervallo tra 11% e 40%. Anche la presenza di palilalie e di paliprassie è significativa, come frequenti sono altri sintomi correlati quali l'impulso a percuotere, spingere, stringere o toccare oggetti o persone o parti del proprio corpo [7]. Spesso si riscontrano comportamenti autolesivi, per lo più minori (onicofagia, tricotillomania, ecc.). Alcuni pazienti, inoltre, riferiscono di provare attrazione verso oggetti pericolosi o potenzialmente dannosi (utensili taglienti, fonti di calore) [18]. Più comunemente, infine, sono stati descritti in pazienti con ST comportamenti antisociali, attività sessuale inappropriata, discontrollo degli impulsi e disturbi del sonno [19].

La natura neuropsichiatrica della ST è sintomatologicamente frastagliata e complessa, tanto più che la ST risulta spesso associata a patologie psichiatriche in comorbidità, quali il DOC, il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (*Attention Deficit and Hyperactivity Disorder*, ADHD), i disturbi del tono dell'umore e di personalità. A tale proposito Packer [20] e Robertson [21] hanno suggerito di distinguere diversi sottotipi nell'ambito della ST, ai fini di giungere a una caratterizzazione fenotipica più accurata. Si distingue così tra una forma pura di ST (*pure Tourette syndrome*), una forma completa di ST (*full-blown Tourette syndrome*) e una forma di ST "plus" (*Tourette syndrome plus*). La forma "pura" di ST sarebbe caratterizzata unicamente da tic motori e vocali. La forma completa di ST, invece, oltre i tic motori e vocali, contemplerebbe anche i fenomeni tic-correlati: ecolalia/prassia, palilalia/prassia, coprolalia/prassia, ecc. A sua volta, la forma di ST "plus" comprenderebbe, oltre alle manifestazioni sintomatologiche delle due forme precedenti, uno o più disturbi psichiatrici associati: DOC, ADHD, depressione, ecc.

SINDROME DI TOURETTE E PSICOPATOLOGIA ASSOCIATA

Un ampio studio clinico multicentrico di Freeman e collaboratori, che ha considerato un campione di 3.500 pazienti in tutto il mondo, ha mostrato che soltanto il 12% dei soggetti con ST non presenta psicopatologia concomitante [22]. La più comune comorbidità risulta essere l'ADHD, seguita da DOC e depressione. Indicativo è il fatto che la sintomatologia correlata ai tic, quale i disturbi del sonno, il discontrollo degli im-

pulsi, la coprolalia e i comportamenti autolesivi raggiungono livelli elevati unicamente in individui che presentano comorbidità, compresi i disturbi di personalità [23].

Disturbo da deficit di attenzione e iperattività

L'ADHD è un disturbo psichiatrico di comune riscontro in età infantile. Le statistiche sulla presenza dell'ADHD nella popolazione variano a seconda dei criteri diagnostici impiegati: 1-2% seguendo la definizione fornita dalla *World Health Organization* e 5-10% seguendo la definizione meno rigida dell'*American Psychiatric Association* [24].

L'esatta relazione tra ST e ADHD è complessa e continua a stimolare dibattiti. A riguardo sono state avanzate le seguenti ipotesi:

1. una correlazione genetica delle due sindromi [25]: sebbene questa eventualità sia stata messa in discussione [26], è probabile che vi siano due tipologie di pazienti con ST e ADHD, una ove la presenza dell'ADHD è indipendente dalla ST e un'altra in cui l'ADHD è secondario alla ST [27];
2. l'ADHD nella sua forma pura e l'ADHD associato alla ST potrebbero essere entità fenomenologiche distinte [28], sebbene la natura delle due manifestazioni e il loro rapporto non siano stati ancora chiariti.

Ovviamente queste due ipotesi non sono mutualmente esclusive. I dati indicano che il 60-80% dei pazienti con ST manifesta anche l'ADHD [29,30]. I disturbi dell'attenzione e i fenomeni di iperattività normalmente precedono l'insorgenza dei tic [31]. È stato suggerito, inoltre, che in pazienti con ST sono spesso i sintomi dell'ADHD a contribuire maggiormente ai disturbi comportamentali, alle difficoltà nelle prestazioni scolastiche e ai deficit riscontrati nelle funzioni esecutive [31]. Pertanto, nella valutazione clinica dei pazienti con ST e ADHD, riveste molta importanza l'individuazione dei sintomi più problematici, ai fini della scelta della strategia di trattamento [32].

Disturbo ossessivo-compulsivo

Come la ST, il DOC esordisce normalmente in età giovanile [33]. Nello studio multicentrico di Freeman e colleghi sono stati riscontrati sintomi ossessivo-compulsivi nel 32% dei casi e DOC vero e proprio nel

27% [22]. Diversi studi hanno evidenziato una percentuale compresa tra l'11% e l'80% di pazienti che presentavano sia la ST sia sintomi ossessivo-compulsivi o diagnosi di DOC [34]. Indicazioni circa l'associazione tra le due patologie si ricavano anche dalla rilevazione di un'elevata comorbidità inversa (presenza di tic in pazienti affetti da DOC) [35,36]. Inoltre, l'osservazione che spesso i parenti dei pazienti con ST manifestano sintomi ossessivo-compulsivi o DOC depone a favore dell'associazione tra ST e DOC [37-39]. Infine, da tempo si è visto che la ST e il DOC condividono certe caratteristiche neurochimiche e neuroanatomiche [40]. In entrambe le patologie si ritrovano descrizioni di anomalie a livello della corteccia frontale e dei gangli della base. Specifiche alterazioni funzionali del corpo striato e di strutture del sistema limbico sembrano essere implicate nella generazione di tic motori e vocali (interessando i circuiti dopaminergici e noradrenergici) o di ossessioni e compulsioni (interessando i circuiti serotoninergici) [41].

Nella ST i tic tendono a rispondere a sensazioni di disagio, riducendone lo sconforto; analogamente nel DOC le compulsioni spesso rispondono a un involontario processo mentale (l'ossessione), al fine di ridurre le sensazioni di malessere. In conseguenza di ciò, alcuni Autori hanno avanzato l'ipotesi che certi sintomi o comportamenti ossessivo-compulsivi rappresentino un'espressione fenotipica alternativa della ST [38,42].

Disturbi del tono dell'umore e disturbi di personalità

Lo studio di Freeman e collaboratori ha indicato che il 20% dei pazienti con ST presenta anche sintomi depressivi [22]. Sembra che la manifestazione di sintomi depressivi aumenti con l'età dei pazienti [43]. D'altronde, nei pazienti con ST la presenza di depressione sembra dipendere dal grado di severità e di durata dei tic, dalla presenza di ecofenomeni e di coprofenomeni, delle sensazioni premonitrici, del DOC, dell'ADHD, dei disturbi del sonno e dei comportamenti autolesivi [32]. Stante l'eziologia multifattoriale dei sintomi depressivi, si ritiene che questi non abbiano una correlazione genetica con la ST, né che possano essere associati *per se* alla ST, come avviene per altre comorbidità (ADHD e DOC) [44]. I sintomi depressivi possono inoltre rappresentare un effetto collaterale dovuto all'assunzione di alcuni farmaci [7].

I disturbi di personalità sono relativamente comuni nei pazienti affetti da ST. In uno studio condotto su 102 pazienti, il 15% ha ricevuto una diagnosi di disturbo della personalità applicando i criteri del DSM-IV [45]. Inoltre, la presenza di comorbidità è positivamente correlata alla manifestazione di tratti schizotipici.

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI DEI TIC NELLA SINDROME DI TOURETTE

È opportuno evidenziare che ad oggi sono pochi i trial clinici condotti su campioni sufficientemente numerosi da consentire di fissare linee guida *evidence-based* per la somministrazione di farmaci [46]. Premesso ciò, la scelta della terapia nei confronti di pazienti con ST è delicata fin dall'obiettivo che ci si vuole prefiggere: se sia, cioè, necessario dirigere l'intervento sui tic o se, al contrario, si preferisca intervenire in prima istanza sui comportamenti patologici associati, in considerazione del fatto che, in certi casi, i sintomi delle psicopatologie correlate possono avere conseguenze più severe per la qualità di vita del paziente [47,48].

La difficoltà a fornire indicazioni precise in merito al trattamento farmacologico della ST dipende dall'alta variabilità interindividuale dei sintomi, dalle fluttuazioni con cui si presentano i tic e dalle condizioni psicopatologiche concomitanti, le quali possono interferire con gli effetti della terapia farmacologica. Pertanto, al fine di decidere se un disturbo da tic debba essere trattato farmacologicamente, occorre tener conto dell'intensità, della frequenza, della complessità, dell'andamento temporale e della severità dei tic, avendo però presente che alla severità dei tic non sempre corrisponde un disagio elevato in termini soggettivi: alcuni pazienti, infatti, possono sperimentare un disagio lieve o moderato a fronte di tic relativamente severi, mentre altri possono risultare psicologicamente provati in seguito alla presenza di tic di mite intensità [46]. La Tabella I propone alcune linee guida generali per la scelta del trattamento dei tic, associati o meno alla ST, con e senza comorbidità.

Finora gli studi indicano che nessun farmaco ha la capacità di migliorare la sintomatologia ticcosa in tutti i pazienti. La scelta del medico è pertanto volta a individuare la combinazione di agenti farmacologici più appropriata, tenendo conto dello spettro

sintomatologico presentato dal singolo paziente, delle controindicazioni e delle interazioni tra i diversi agenti [49]. I trattamenti farmacologici più comunemente utilizzati vengono presentati qui di seguito.

Neurolettici

I neurolettici, come aloperidolo e pimozide, sono tra gli agenti dimostratisi più efficaci nel trattamento dei tic. Tali agenti operano bloccando i recettori di tipo 2 della dopamina. È stato appurato che maggiore è l'effetto antagonista del farmaco, maggiore è l'efficacia nel trattamento dei tic [46]. Tuttavia è ben noto che i neurolettici alterano anche i circuiti colinergici, serotoninergici, istaminergici e alfa-adrenergici, conducendo a possibili effetti collaterali. Tra questi i più comuni sono l'aumento del peso corporeo e la sonnolenza, unitamente a iperprolattinemia (associata ad amenorrea, galattorrea e ginecomastia) e a sintomi extrapiramidali. Uno studio clinico randomizzato in doppio cieco ha mostrato che pimozide può essere efficace quanto aloperidolo e avere meno controindicazioni [50], tuttavia può portare a episodi di aritmia. L'ECG del paziente deve essere pertanto controllato periodicamente.

Antipsicotici atipici

Gli antipsicotici atipici agiscono sui recettori D2 della dopamina in modo più selettivo. Rientrano in questa categoria risperidone, clozapina, olanzapina, quetiapina e un agonista parziale, aripiprazolo.

I risultati di alcuni studi in aperto suggeriscono che risperidone abbia un'efficacia simile ad aloperidolo [51,52]. Tuttavia un altro studio in aperto ha valutato che a lungo termine soltanto il 20-30% dei pazienti sarebbe in grado di tollerare la terapia con risperidone [53]. Questo agente causa comunemente stanchezza e sonnolenza, nausea, vomito, disturbi del sonno, aumento di peso, labilità emotiva [54,55]. L'iperprolattinemia e la galattorrea possono verificarsi ad alte dosi [56]. Il vantaggio di risperidone è che, aumentando l'effetto degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI), può contribuire a migliorare alcuni sintomi ossessivo-compulsivi e i comportamenti aggressivi [55].

Clozapina agisce più debolmente sui recettori D2 della dopamina. Nondimeno alcuni studi in aperto riportano una riduzione dei tic in monosomministrazione [57] o in

Persistenza	Gravità	Trattamento
Transitorio	Lieve	Osservazione
	Moderato o severo	Farmacoterapia e follow-up
Cronico o presenza di sindrome di Tourette in assenza di comorbidità	Lieve	Interventi non farmacologici*
	Moderato o severo	Farmacoterapia e interventi non farmacologici (potrebbe essere necessario ricorrere a un esperto)
Cronico o presenza di sindrome di Tourette in presenza di comorbidità	Ogni caso deve essere valutato e trattato individualmente (si raccomanda di ricorrere a un esperto)	

combinazione con propranololo o tetrabenzina [58]. Una controindicazione che rende meno appetibile la terapia con clozapina è che questo farmaco può portare all'agranulocitosi e a un aumento di peso più marcato rispetto agli altri antipsicotici atipici [59].

Altri studi in aperto hanno mostrato che sia olanzapina sia quetiapina possono ridurre la gravità e la frequenza dei tic [60,61], a fronte di effetti collaterali quali l'aumento di peso e la sonnolenza. Olanzapina, inoltre, può essere utile in terapie che mirino a ridurre anche i sintomi dell'ADHD e l'aggressività.

A differenza dei precedenti antipsicotici atipici, aripiprazolo opera con un meccanismo parzialmente agonista nei confronti dei recettori D2 della dopamina. Inoltre questo agente possiede un'azione specifica su molteplici recettori: è un antagonista del recettore serotoninergico 5-HT_{2A}, un agonista parziale del 5-HT_{2C} e ha una certa affinità per i recettori alfa-adrenergici [62]. Tra gli antipsicotici atipici, aripiprazolo è di più recente generazione ed è generalmente ben tollerato: infatti presenta moderati e temporanei effetti collaterali, i più comuni dei quali sono l'insonnia, la spossatezza, la sonnolenza, la nausea, la cefalea e l'irrequietezza [63]. Oltre a ciò, aripiprazolo ha il vantaggio di essere solo debolmente associato ad altri effetti collaterali più severi, quali l'aumento di peso, l'iperprolattinemia e la sintomatologia extrapiramidale [64]. È stato inoltre riportato in letteratura che aripiprazolo migliora la risposta terapeutica agli SSRI nei pazienti con forme severe di DOC [65].

Altri agenti farmacologici

Un ultimo cenno deve essere fatto ad agenti farmacologici con altri meccanismi d'azione utilizzati per il trattamento dei tic

Tabella 1. Schema terapeutico per il trattamento dei disturbi da tic

* I trattamenti non farmacologici comprendono il sostegno psicologico del paziente e dei genitori, un'adeguata educazione e preparazione del personale scolastico, e la terapia comportamentale

Farmaco	Punteggio
Risperidone	60
Clonidina	37
Aripiprazolo	33
Pimozide	32
Sulpiride	24
Tiapride	21
Aloperidolo	17
Tetrabenazina	9
Ziprasidone	6
Quetiapina	4

Tabella II.

Raccomandazioni degli esperti (n = 22) della European Society for the Study of Tourette Syndrome (ESSTS) per il trattamento farmacologico dei tic in pazienti affetti dalla sindrome di Gilles de la Tourette [70]. A ciascun esperto è stato chiesto di indicare il farmaco di prima (4 punti), seconda (3 punti) e terza scelta (2 punti), e i farmaci di riserva (1 punto). A ogni farmaco è stato attribuito un punteggio totale, ottenuto sommando i punti ottenuti dalle preferenze espresse da ciascun esperto. Sono indicati solamente i farmaci che hanno ottenuto un punteggio superiore a 3

da diversi anni, quali tetrabenazina e clonidina.

Tetrabenazina agisce come antagonista e depletore della dopamina, bloccandone i recettori postsinaptici e riducendo le riserve presinaptiche di monoamine. Può portare a un senso di spossatezza, di sonnolenza, di nausea, a sintomi depressivi, a insonnia e, più raramente, al parkinsonismo. A basse dosi, però, può essere ben tollerata, anche a lungo termine. Alcune revisioni retrospettive della casistica clinica comprendente pazienti sottoposti in media a 2 anni di terapia con tetrabenazina hanno riportato miglioramenti [66] e benefici prolungati nell'80% dei casi [67].

Clonidina, uno dei principali farmaci in uso negli Stati Uniti, è un agonista alfa-2-adrenergico che inibisce il rilascio di noradrenalina. Gli effetti negativi associati a questo agente comprendono sonnolenza, ipotensione, cefalea, capogiri, costipazione, nausea, secchezza del cavo orale e bradicardia. Nei pazienti con ST e ADHD clonidina ha mostrato effetti positivi [7], anche in combinazione con metilfenidato [68]. È stato tuttavia prospettato che, per ottenere benefici a seguito di somministrazione di clonidina, il paziente con tic debba protrarre la terapia per almeno 4-6 mesi [69].

In sintesi, vi è ancora una grande scarsità di studi che valutino la sicurezza e l'efficacia nel lungo periodo dei diversi agenti psicofarmacologici. Con la sola eccezione dei neurolettici (aloperidolo e pimozide), gli studi clinici randomizzati in doppio cieco hanno largamente trascurato la popolazione di pazienti con ST. Per esempio, nel corso dell'ultimo decennio solamente risperidone tra gli antipsicotici atipici è stato oggetto di trial clinici metodologicamente rigorosi, con

risultati nel complesso positivi. Per la (limitata) letteratura *evidence-based* si rimanda il lettore alla recente revisione Cochrane curata da Cavanna e colleghi [70]. Altri farmaci antipsicotici atipici (es. aripiprazolo) che hanno fornito risultati incoraggianti in termini di efficacia e tollerabilità negli studi in aperto sono ancora in attesa di una conferma da trial clinici randomizzati in doppio cieco. La scelta dei farmaci da utilizzare dipende, pertanto, dalle esperienze personali del clinico. Recentemente, i clinici della *European Society for the Study of Tourette Syndrome* (ESSTS) hanno prodotto delle linee guida basate sul consenso di esperti circa la terapia farmacologica della ST [71]. I risultati principali sono riassunti nella Tabella II.

Gli Autori delle linee guida europee sottolineano la scarsità di dati basati sulle evidenze e suggeriscono risperidone come farmaco di prima scelta per il trattamento dei tic (soprattutto in comorbilità con DOC). Nei casi resistenti, pimozide si è rivelata essere meglio tollerata di aloperidolo, mentre viene riconosciuto il potenziale terapeutico di aripiprazolo, in presenza di buona tollerabilità, in attesa di ulteriori conferme da trial clinici dedicati. Infine, clonidina viene indicata quale valida alternativa terapeutica, soprattutto nei pazienti con ADHD in comorbilità.

APPROCCI TERAPEUTICI ASSOCIATI AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO E REFRATTARIETÀ

In aggiunta alla terapia farmacologica, e nel tentativo di potenziarne gli effetti, possono essere somministrati altri trattamenti per ridurre la frequenza e la severità dei tic. Tra questi vi sono la terapia comportamentale, l'impiego della tossina botulinica e la stimolazione cerebrale profonda o *Deep Brain Stimulation* (DBS).

Per quanto riguarda la terapia comportamentale, due tecniche si sono distinte negli ultimi anni per efficacia in casi selezionati: *habit reversal training* ed *exposure and response prevention*. Entrambe le tecniche sono di tipo cognitivo-comportamentale e prevedono l'abitudine alle *premonitory urges*, tramite l'adozione di una *competing response* nel primo caso e tramite la soppressione forzata per tempi progressivamente più lunghi nel secondo caso.

Un ampio studio clinico randomizzato recentemente pubblicato ha fornito utili indicazioni circa l'efficacia dell'*habit reversal training* nell'ambito di un programma multidisciplinare di tipo psicoeducativo e cognitivo-comportamentale (CMIT, *Comprehensive Multidisciplinary Intervention for Tic disorders*) [72].

L'impiego della tossina botulinica (botox) è attestato nel trattamento dei tic motori e vocali. La tossina riduce l'attività muscolare inibendo localmente il rilascio di acetilcolina. Viene pertanto somministrata direttamente nel gruppo muscolare coinvolto nel tic motorio, o nei muscoli della laringe nel caso di tic vocali. Uno studio in doppio cieco ha riportato un miglioramento del 40% nel gruppo di pazienti trattati mediante tossina botulinica rispetto al gruppo placebo [73]. In riferimento ai tic vocali, la tossina botulinica si è rivelata utile per ridurre sia la coprolalia sia le *premonitory urges* [74]. In uno studio condotto su 70 pazienti (29 con età 10-16 anni e 41 con età 19-55 anni), valutati 15 giorni dopo l'iniezione della tossina e in seguito 4 volte nel corso dei 12 mesi successivi, ha mostrato un miglioramento dei tic vocali nel 94% dei casi, di cui il 41% libero da tic. La qualità di vita dei pazienti era migliorata e le *premonitory urges* si erano ridotte, senza che vi fossero seri effetti collaterali, ad eccezione dell'ipofonia, riportata nell'84% dei casi [75].

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) mediante elettrodi è una tecnica neurochirurgica reversibile, i cui bersagli più comuni, nel trattamento dei tic, sono i nuclei talamici centromediano/parafascicolare/ventro-orale, il globus pallidus-pars interna e il nucleus accumbens. In studi in aperto su casistiche limitate, la stimolazione dei nuclei talamici si è rivelata efficace sia nel trattamento degli aspetti comportamentali della ST sia nel controllo dei tic [76,77]. In studi analoghi, la DBS del globus pallidus ha prodotto buoni risultati nella riduzione dei tic motori e del loro controllo, e della severità dei sintomi psicopatologici [78]. La stimolazione del nucleus accumbens è risultata utile nel trattare pazienti con sintomi ossessivo-compulsivi e disturbo d'ansia [79]. Complessivamente, la DBS può ridurre la frequenza e la severità dei tic motori e vocali, i comportamenti autolesivi, ossessivo-compulsivi e l'impulsività. La tollerabilità di questa tecnica invasiva nei pazienti con ST, tuttavia, è legata in gran parte al feedback sensoriale e ai disturbi comportamentali associati. In letteratura

si è osservato, infatti, un caso importante di aumento di comportamenti compulsivi dopo il trattamento [77]. Ciò suggerisce che è opportuno prestare grande attenzione nel valutare, soprattutto dal punto di vista psicologico, le caratteristiche dei pazienti da sottoporre alla DBS. Tale tecnica dovrebbe perciò essere utilizzata come una misura aggiuntiva rispetto alle terapie farmacologiche, nei casi di maggiore invalidità e disagio sociale; oppure nei casi in cui vi sia o sia subentrata refrattarietà agli stessi trattamenti farmacologici.

In merito a quest'ultimo punto, una definizione di "paziente refrattario" risulta molto importante ai fini di una corretta gestione terapeutica della ST. Tuttavia, non si è ancora formato un consenso unanime su tale definizione. In questo lavoro, pertanto, faremo riferimento alla definizione proposta da Porta e colleghi [80], secondo i quali sono refrattari i pazienti che:

- hanno mostrato un'inadeguata risposta clinica o effetti collaterali tali da rendere necessaria la sospensione del trattamento se trattati con almeno due delle seguenti categorie di farmaci: antipsicotici tipici e atipici, depletori delle catecolamine, SSRI, tossina botulinica;
- non hanno mostrato miglioramenti clinici dopo 6-12 mesi di terapia comportamentale.

Pertanto, i criteri principali utilizzati per la definizione di "paziente refrattario" sono una scarsa risposta al trattamento farmacologico oppure la presenza di effetti collaterali non tollerabili, e privi di miglioramento in seguito a una terapia conservativa di almeno 6 mesi. Pazienti di questo tipo, e con *impairment* sociale elevato, possono essere possibili candidati per l'intervento di DBS.

CONCLUSIONI

A proposito della ST, il celebre neuropsicologo Aleksandr Lurija scrisse in una lettera a Oliver Sacks: «La comprensione di una tale sindrome amplierà necessariamente, e di molto, la nostra comprensione della natura umana in generale. Non conosco alcun'altra sindrome che abbia un interesse paragonabile» [81]. La ST è chiaramente una patologia complessa e affascinante, entità nosografica di confine tra neurologia e psichiatria, tra disturbo del movimento e psicopatologia. Qualora i tic o i sintomi comportamentali tic-correlati ri-

sultino invalidanti (soprattutto in termini di impatto sulla qualità di vita salute-correlata [82]), è opportuno impostare un intervento terapeutico. In molti casi l'uso accorto e informato dei trattamenti neuropsicofarmacologici può dare buoni risultati, qualora accompagnato da un adeguato supporto psicosociale ed, eventualmente, dall'associazione con una terapia comportamentale

di comprovata efficacia come l'*habit reversal training*.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual on Mental Disorders (4th edn, text revision) (DSM-IV-TR). Washington, DC: APA, 2000
2. Robertson MM, Cavanna AE. Tourette syndrome: the facts. Oxford: Oxford University Press, 2008
3. Robertson MM. Tourette's syndrome. In: Skuse D (a cura di). Child Psychiatry IV. *Psychiatry* 2005; 4: 92-7
4. Keen-Kim D, Freimer NB. Genetics and epidemiology of Tourette's syndrome. *J Child Neurol* 2006; 21: 665-71
5. Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ, Baek DY, Stillman AA, Morgan TM, et al. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science* 2005; 310: 317-20
6. Frey KA, Albin RL. Neuroimaging of Tourette's syndrome. *J Child Neurol* 2006; 21: 672-7
7. Robertson MM. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 2000; 123: 425-62
8. Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ. Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 98-102
9. Kwak C, Dat Vuong K, Jankovic J. Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome. *Mov Disord* 2003; 18: 1530-3
10. Banaschewski T, Woener W, Rothenberger A. Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome: developmental aspects in youth and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 700-3
11. Leckman JF. Phenomenology of tics and natural history of tic disorder. *Brain Dev* 2003; 25: S24-S28
12. Miguel EC, Coffey BJ, Baer L, Savage CR, Rauch SL, Jenike MA. Phenomenology of intentional repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 246-55
13. Kurlan R, Lichten D, Hewitt D. Sensory tics in Tourette's syndrome. *Neurology* 1989; 39: 731-4
14. Cohen AJ, Leckman JF. Sensory phenomena associated with Gilles de la Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 319-23
15. Chee KY, Sachdev P. A controlled study of sensory tics in Gilles de la Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder using a structure interview. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 188-92
16. Da Silva Prado H, Do Rosario MC, Lee J, Hounie AG, Shavitt RG, Miguel EC. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and tic disorder: a review of the literature. *CNS Spectr* 2008; 13: 425-32
17. Woods DW, Piacentini J, Himle MB, Chang S. Premonitory urge for tics scale (PUTS): initial psychometric results and examination of the premonitory urge with tic disorders. *J Dev Behav Pediatr* 2005; 26: 397-403
18. Robertson MM, Trimble MR, Lees AJ. Self-injurious behaviour and the Gilles de la Tourette syndrome: a clinical study and review of the literature. *Psychol Med* 1989; 19: 611-25
19. Mathews CA, Waller J, Glidden D, Lowe TL, Herrera LD, Budman CL, et al. Self-injurious behavior in Tourette's syndrome: correlates with impulsivity and impulse control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1149-55

20. Packer LE. Social and educational resources for patients with Tourette syndrome. *Neurol Clin* 1997; 15: 457-73
21. Robertson MM. Heterogeneous psychopathology of Tourette syndrome. In: Bédard M, Agid Y, Chouinard S (a cura di). *Mental and behavioral dysfunction in movement disorders*. Totawa, NJ: Humana Press, 2003; pp. 443-66
22. Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbeshian J, Robertson MM, Sandor P. An international perspective on Tourette's syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 436-47
23. Robertson MM, Channon S, Baker J, Flynn D. The psychopathology of Gilles de la Tourette syndrome: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 114-7
24. Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJS, Jensen PS, Cantwell DP. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998; 351: 429-33
25. Comings DE, Comings BG. Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity: are they genetically related? *J Am Acad Child Psychiatry* 1984; 23: 138-46
26. Pauls DL, Hurst CR, Kruger SD, Leckman JF, Kidd KK, Cohen DJ. Gilles de la Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity: evidence against a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 1177-9
27. Pauls DL, Leckman JF, Cohen DJ. Familial relationship between Gilles de la Tourette's syndrome, attention deficit disorder, learning disabilities, speech disorder, and stuttering. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 1044-50
28. Spencer T, Biederman J, Harding M, O'Donnell D, Wilens T, Faraone S, et al. Disentangling the overlap between Tourette's disorder and ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39: 1037-44
29. Khalifa N, von Knorring AL. Tourette's syndrome and other tic disorders in a total population of children: clinical assessment and background. *Acta Paediatrica* 2005; 94: 1608-14
30. Zhu Y, Leung KM, Liu PZ, Zhou M, Su LY. Comorbid behavioral problems in Tourette's syndrome are persistently correlated with the severity of tic symptoms. *Aust NZ J Psychiatry* 2006; 40: 67-73
31. Singer HS, Brown J, Quaskey S, Rosenberg LA, Mellits ED, Denckla MB. The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in Tourette's syndrome: a double blind placebo-controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics* 1995; 95: 74-81
32. Robertson MM. Attention deficit hyperactivity disorder, tics and Tourette's syndrome: the relationship and treatment implications. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15: 1-11
33. Shafran R. Obsessive compulsive disorder in children and adolescent. *Child Psychol Psychiatry Rev* 2001; 6: 50-8
34. Robertson MM. The Gilles de la Tourette syndrome: the current status. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 147-69
35. Swerdlow RN, Zinner S, Farber HR, Seacrist C, Harston H. Symptoms in obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome: a spectrum? *CNS Spectr* 1999; 4: 21-33
36. Smeraldi E. *Trattato Italiano di Psichiatria*. Vol. II. Il disturbo ossessivo-compulsivo e il suo spettro. Terza edizione. Milano: Masson, 2003
37. Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GE, Cohen DJ. Gilles de la Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder: evidence supporting a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 1180-2
38. Eapen V, Pauls DL, Robertson MM. Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome: a United Kingdom cohort study. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 593-6
39. Robertson MM, Gourdie A. Familial Tourette's syndrome in a large British pedigree: associated psychopathology, severity, and potential for linkage analysis. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 515-21
40. Como PG, LaMarsh J, O'Brien KA. Obsessive-compulsive disorder in Tourette's syndrome. *Adv Neurol* 2005; 96: 249-61
41. Cavanna AE, Mula A, Critchley HD, Robertson MM, Monaco F. Lo spettro psicopatologico della sindrome di Gilles de la Tourette. *Giorn Ital Psicopat* 2006; 12: 433-43
42. Pauls DL, Leckman JF, Towbin KE, Zahner GE, Cohen DJ. A possible genetic relationship exists between Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22: 730-33
43. Robertson MM, Trimble MR, Lees AJ. The psychopathology of Gilles de la Tourette syndrome: a phenomenological analysis. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 383-90
44. Cavanna AE, Servo S, Monaco F, Robertson MM. The behavioral spectrum of Gilles de la Tourette syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21: 13-23

45. Cavanna AE, Robertson MM, Critchley HD. Schizotypal personality traits in Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 385-91
46. Scahill L, Erenberg G, Berlin CM, Budman C, Coffey BJ, Jankovic J, et al. Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *Jam Soc Expl Neurother* 2006; 3: 192-206
47. Eddy CM, Rizzo R, Gulisano M, Agodi A, Barchitta M, Cali P, et al. Quality of life in young people with Tourette syndrome: A controlled study. *J Neurol* 2011; 258: 291-301
48. Eddy CM, Cavanna AE, Gulisano M, Agodi A, Barchitta M, Cali P, et al. Clinical correlates of quality of life in Tourette syndrome. *Mov Dis ord* 2011; 26: 735-8
49. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. Treatments strategies for tics in Tourette syndrome. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 25-45
50. Sallee FR, Nesbitt L, Jackson C, Sine L, Sethuraman G. Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1057-62
51. Bruun RD, Budman CL. Risperidone as a treatment for Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 29-31
52. Shulman LM, Singer C, Weiner WJ. Risperidone in Gilles de la Tourette syndrome. *Neurology* 1995; 45: 1419
53. Chappell PB, Leckman JF, Riddle MA. The pharmacological treatment of tic disorder. *Child Adolesc Psychiatric Clin North Am* 1995; 4: 197-216
54. Dion Y, Annable L, Sandor P, Chouinard G. Risperidone in the treatment of Tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 31-9
55. Sandor P, Stephens RJ. Risperidone treatment of aggressive behavior in children with Tourette syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 710-2
56. Robertson MM, Stern JS. Gilles de la Tourette syndrome: symptomatic treatment based on evidence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9: 60-75
57. Jaffe E, Tremeau F, Sharif Z, Reider R. Clozapine in tardive Tourette syndrome. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 196-7
58. Kallian M, Lerner V, Goldman M. Atypical variants of tardive dyskinesia, treated by a combination of clozapine with propranolol and clozapine with tetrabenazine. *J Nerv Ment Disord* 1993; 181: 649-51
59. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight again: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 22-31
60. McCracken JT, Suddath R, Chang S, Thakur S, Piacentini J. Effectiveness and tolerability of open label olanzapine in children and adolescents with TS. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18: 501-8
61. Mukaddes NM, Abali O. Quetiapine treatment of children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13: 295-9
62. Wood M, Reavill C. Aripiprazole acts as a selective dopamine D2 receptor partial agonist. *Expert Opin investing Drugs* 2007; 16: 771-5
63. Cavanna AE, Selvini C, Termine C, Luoni C, Eddy CM, Rickards H. Tolerability profile of aripiprazole in patients with Tourette syndrome. *J Psychopharmacol* 2011 in press
64. Pae CU. A review of the safety and tolerability of aripiprazole. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 373-86
65. Curtis AR, Richards RW. The treatment of psychogenic excoriation and obsessive compulsive disorder using aripiprazole and fluoxetine. *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19: 199-200
66. Kenney CJ, Hunter CB, Mejia NI, Jankovic J. Tetrabenazine in the treatment of Tourette syndrome. *J Pediatric Neurol* 2007; 5: 9-13
67. Porta M, Sassi M, Cavallazzi M, Ferrari M, Drambilla A, Servello D. Tourette's syndrome and the role of tetrabenazine – review and personal experience. *Clin Drug Invest* 2008; 28: 443-59
68. Tourette Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology* 2002; 58: 527-36
69. Leckman JF, Cohen DJ, Detlor A, Young JG, Harcherik D, Shaywitz BA. Clonidine in the treatment of Tourette syndrome: a review of data. *Adv Neurol* 1982; 35: 391-401
70. Cavanna AE, Pierce A, Rickards HE. Atypical antipsychotics for Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: e2
71. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: Pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 173-96

72. Piacentini J, Woods DW, Scahill L, Wilhelm S, Peterson AL, Chang S, et al. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 1929-37
73. Marras C, Andrews D, Sime EA, Lang AE. Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double blind, controlled clinical trial. *Neurology* 2001; 56: 605-10
74. Scott BL, Jankovic J, Donavon DT. Botulinum toxin injection into vocal cord in the treatment of malignant coprolalia associated with Tourette's syndrome. *Mov Disord* 1996; 11: 431-3
75. Porta M, Sassi M, Servello S. The use of botulinum toxin type A (BoNT/A) as an adjunctive treatment modality for phonic tics in a series of 30 patients affected with Tourette's Syndrome. *Toxicon* 2008; 51: 53
76. Porta M, Brambilla A, Cavanna AE, Servello D, Sassi M, Rickards H, et al. Thalamic deep brain stimulation for treatment refractory Tourette Syndrome: two-year outcome. *Neurology* 2009; 73: 1375-80
77. Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, Robertson MM. Deep Brain Stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 136-42
78. Shahed J, Poysky J, Kenney C, Simpson K, Jankovic J. Globus pallidus internal deep brain stimulation for Tourette syndrome improves tics and psychiatric co-morbidities. *Neurology* 2007; 68: 159-60
79. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat* 2003; 26: 293-9
80. Porta M, Menghetti C, Sassi M, Brambilla A, Defendi S, Servello D, et al. Sindrome di Tourette e refrattarietà ai trattamenti. *Giorn Ital Psicopat* 2011; 17: 225-33
81. Sacks O. Witty Ticky Ray. In: *The man who mistook his wife for a hat*. London: Duckworth, 1985; p. 91
82. Cavanna AE, Schrag A, Morley D, Orth M, Robertson MM, Joyce E, et al. The Gilles de la Tourette Syndrome-Quality of Life scale (GTS-QOL): development and validation. *Neurology* 2008; 71: 1410-6