

# Sindrome di Tourette e refrattarietà ai trattamenti

## Treatment-refractory Tourette syndrome

M. Porta<sup>1</sup>, C. Menghetti<sup>2</sup>, M. Sassi<sup>2</sup>, A. Brambilla<sup>1</sup>, S. Defendi<sup>1</sup>, D. Servello<sup>2</sup>, C. Selvini<sup>5</sup>, C. Eddy<sup>3</sup>, H. Rickards<sup>3</sup>, A.E. Cavanna<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Centro Malattie Extrapiramidali e Sindrome di Tourette, <sup>2</sup>Dipartimento di Neurochirurgia Funzionale, IRCCS Galeazzi, Milano, Italia;

<sup>3</sup>Department of Neuropsychiatry, BSMHFT and University of Birmingham, UK; <sup>4</sup>Department of Neuropsychiatry, Institute of Neurology, UCL, London, UK; <sup>5</sup>Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università dell'Insubria, Varese, Italia

## Summary

### Background

Tourette syndrome (TS) is a chronic neurodevelopmental disorder characterised by the presence of multiple motor and vocal tics, related to dysfunctional fronto-subcortical pathways involved in motor generation (Fig. 1). In the majority of patients, tics are associated with specific tic-related symptoms (echo-, pali- and coprophenomena, self-injurious behaviours, non-obscene socially inappropriate behaviours) and co-morbid psychiatric disorders, including attention deficit-hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder (Table I). The presence of these tic-related symptoms and psychiatric co-morbidities is frequently accompanied by social impairment, which in turn reflects poor health-related quality of life. Treatment strategies for TS include pharmacological and behavioural therapy, plus invasive procedures such as deep brain stimulation (DBS) for severe, treatment-refractory cases (Table II, Figs. 2, 3). Despite being central to the eligibility of candidates for functional neurosurgery, the concept of "refractory patients" has never been adequately discussed and defined in TS. We set out to 1) review the available literature on the selection of treatment-refractory patients as candidates for DBS and 2) propose a pragmatic approach to the implementation of the concept of treatment refractoriness in the treatment algorithm for TS.

### Methods

We systematically reviewed the scientific literature on treatment-refractory patients with TS by using the search terms "refractory", "resistant", "tic", "Tourette syndrome".

### Results

Treatment-refractory patients with TS are poorly defined in the scientific literature. The only papers dealing with this concept are studies on the efficacy and tolerability of innovative treatment strategies, namely DBS (Table III). The USA-TSA guidelines

for DBS in TS recommend that candidates for DBS are refractory to conventional medical therapy, defined as non-responsive to trials of medications from three different classes –  $\alpha$ -adrenergic agonists, dopamine antagonists (typical and atypical) and a benzodiazepine. In Europe, the Dutch-Flemish group, who pioneered DBS in TS, define treatment refractoriness as partial/non-response or intolerance of side-effects, to three medication regimens of different classes (typical, atypical and experimental, e.g. pergolide), which have been tried for at least 12 weeks each and at adequate dosage. However, it is clear from the analysis of the work of other groups that there is no European consensus on the concept of "refractory patients" for this particular condition.

### Conclusions

The concept of refractoriness is central and of practical importance in the management of patients with TS, especially in assisting decision making for referral to more invasive treatments (both off-label pharmacological interventions and DBS). At present, there is no general consensus on the definition of the "refractory patient" (e.g. potential candidate for DBS) in TS. Based on our clinical experience (18/38 case reports on DBS in TS are from this centre), we propose a pragmatic definition of "treatment-refractory TS" which takes into account the complex presentation of the behavioural spectrum of TS (Fig. 4). Patients with TS should be considered refractory to treatment if they show no significant improvement in health-related quality of life in response to trials of conventional (typical and atypical neuroleptics) and innovative (including dopamine depletors, such as tetrabenazine, and botulinum injections) anti-tic medications, plus selective serotonin-reuptake inhibitors (e.g. fluvoxamine) and tricyclics (clomipramine) for tic-related obsessive-compulsive symptoms.

### Key words

Tourette syndrome • Tics • Treatment • Refractoriness • Deep brain stimulation

## Riassunto

### Introduzione

La sindrome di Tourette (ST) è un disturbo evolutivo cronico a fenomenologia neuropsichiatrica, caratterizzato dalla presenza di tic multipli, motori e fonici, correlati ad una disfunzione dei

circuiti fronto-subcorticali coinvolti nella programmazione del movimento (Fig. 1). Nella maggior parte dei pazienti, i tic sono associati a specifici sintomi tic-correlati (eco-, pali- e coprofenomeni, comportamenti autolesivi, comportamenti non-osceni socialmente inappropriati) e disturbi psichiatrici, inclusi il disturbo da deficit d'attenzione/ipertattività e il disturbo ossessivo-

### Corrispondenza

Andrea Eugenio Cavanna, Department of Neuropsychiatry, BSMHFT and University of Birmingham, Barberry Building, 25 Vincent Drive, Birmingham B152FG, UK • E-mail: a.cavanna@ion.ucl.ac.uk

compulsivo (Tab. I). La presenza di questi sintomi tic-correlati e delle comorbidità psichiatriche ha un impatto sociale rilevante, che si manifesta con una bassa qualità di vita. I trattamenti utilizzati per la ST includono terapie farmacologiche e comportamentali, alle quali si aggiungono procedure invasive quali la stimolazione cerebrale profonda (*Deep Brain Stimulation*, DBS) che viene utilizzata nelle forme gravi di ST e in quelle refrattarie ai trattamenti sopra menzionati (Tab. II, Figg. 2, 3). Nonostante l'importanza dell'individuazione dei pazienti con ST candidati alla neurochirurgia funzionale, il concetto di "paziente refrattario" non è mai stato adeguatamente discusso e definito nella ST. Gli Autori di questo lavoro hanno 1) condotto una revisione della letteratura esistente sulla selezione dei candidati per la DBS e 2) proposto un approccio pragmatico che possa essere d'aiuto per meglio comprendere il concetto di refrattarietà ai trattamenti all'interno dell'algoritmo terapeutico per la ST.

### Metodi

Abbiamo condotto un'analisi sistematica della letteratura scientifica in merito ai pazienti refrattari ai trattamenti nella ST, utilizzando quali termini di ricerca "refrattarietà", "resistente", "tic", "sindrome di Tourette".

### Risultati

I pazienti affetti da ST refrattari ai trattamenti non sono definiti in modo adeguato nella letteratura scientifica. Gli unici articoli che si occupano di questo concetto riguardano studi sull'efficacia e sulla tollerabilità delle strategie terapeutiche innovative, quali la DBS (Tab. III). Le linee guida USA-TSA sull'utilizzo della DBS nella ST raccomandano la scelta dei candidati in merito alla loro refrattarietà alle terapie mediche convenzionali, definendo come non-responsivi quei pazienti che non ottengono una risposta soddisfacente al trattamento con farmaci appartenenti ad almeno tre differenti classi terapeutiche – agonisti  $\alpha$ -adrenergici, dopamino-antagonisti

### Definizioni

Il concetto di refrattarietà in letteratura medica è tutt'altro che univoco, nonostante si tratti di una problematica di cui il clinico deve frequentemente tenere conto nella pratica giornaliera. In primo luogo, per refrattarietà si intende la "non risposta dell'organismo ad una determinata terapia"<sup>1</sup>. Tale definizione generica può essere applicata alla sindrome di Tourette (ST), nel cui contesto i luoghi d'ombra sono ancora tanti, sia dal punto di vista nosografico, sia dal punto di vista terapeutico.

La ST è definita come patologia cronica a fenomenologia neuropsichiatrica, con insorgenza prima dei 18 o dei 21 anni di età, a seconda delle classificazioni in uso, caratterizzata dalla presenza di tic motori e fonici<sup>2,3</sup>. I tic sono definiti come movimenti o vocalizzi involontari ripetuti, non ritmici e stereotipati<sup>4,5</sup>. Nel porre diagnosi occorre tenere conto dell'andamento fluttuante dei tic e dell'eventuale presenza di patologie che vedano nei tic un quadro clinico secondario<sup>6-9</sup>.

Le manifestazioni ticcose rappresentano dunque l'entità clinica patognomica della ST, ancorché la comorbidità

(antipsicotici tipici e atipici) e benzodiazepine. In Europa, il gruppo fiammingo-olandese, pioniere della DBS nella TS, definisce quali trattamenti refrattari quelli in cui si ha una parziale/mancata risposta o intolleranza agli effetti collaterali, a tre farmaci di differenti classi terapeutiche (antipsicotici tipici, atipici e farmaci sperimentali, ad esempio il pergolide), dopo un minimo di 12 settimane di trattamento con adeguato dosaggio. Risulta tuttavia chiaro dall'analisi del lavoro di altri gruppi che non vi è attualmente consenso in Europa sulla definizione di "paziente refrattario" nella ST.

### Conclusioni

Il concetto di refrattarietà è di centrale importanza pratica nella cura dei pazienti con ST, soprattutto nel guidare la decisione del clinico verso l'utilizzo di trattamenti più invasivi (interventi farmacologici off-label e DBS). Attualmente non esiste un consenso generale sulla definizione di "paziente refrattario" (potenziale candidato per la DBS) nella ST. Sulla base della nostra esperienza clinica (18/38 descrizioni di casi clinici di DBS nella ST provengono dal nostro centro), abbiamo proposto una definizione pragmatica di "paziente con ST refrattario ai trattamenti", che tiene in considerazione la complessità dello spettro comportamentale della ST (Fig. 4). I pazienti con ST dovrebbero essere considerati refrattari ai trattamenti se non mostrano un significativo miglioramento della qualità di vita in risposta ai trattamenti anti-tic convenzionali (antipsicotici tipici e atipici) e innovativi (inclusi i depletori dopaminergici, come la tetrabenzina e la tossina botulinica), oltre che al trattamento dei sintomi ossessivo-compulsivi tic-correlati mediante inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (ad esempio fluvoxamina) ed antidepressivi triciclici (clomipramina).

### Parole chiave

Sindrome di Tourette • Tic • Trattamento • Refrattarietà • Stimolazione cerebrale profonda

psichiatrica ed i disturbi comportamentali tic-correlati risultano spesso fattori determinanti nella compromissione della qualità di vita dei pazienti, elemento non trascurabile nel determinare le scelte terapeutiche<sup>10-12</sup>. Anche secondo l'esperienza degli Autori va considerata con particolare attenzione la presenza di disturbi comportamentali, in associazione ai tic motori e/o fonici. Le comorbidità psichiatriche sono presenti nella maggioranza dei casi di ST, contribuendo in misura sostanziale al "social impairment"<sup>13,14</sup>.

La ST rappresenta a tutt'oggi un'entità clinica ad ampio spettro caratterizzata dalla presenza, oltre che di tic motori e fonici, di comportamenti ossessivo-compulsivi, difficoltà attentive spesso associate ad iperattività, fino ad arrivare ad aspetti clinici di competenza puramente psichiatrica (comportamenti auto-aggressivi, depressione, ansia)<sup>15</sup>. È evidente che queste problematiche possono interferire con il "funzionamento" sociale del paziente in misura molto più significativa rispetto ai tic, costituendo dunque validi elementi per iniziare un trattamento<sup>4</sup>. Nella Tabella I è riportata la classificazione proposta a più riprese da Robertson<sup>4</sup> e Robertson e Baron-Cohen<sup>16</sup>, che tiene conto della fenomenologia complessa della ST.

**TABELLA I.**  
 Classificazione dello ‘spettro Tourette’ proposta da Robertson e Baron-Cohen (1998). *Classification of the ‘Tourette spectrum’ proposed by Robertson and Baron-Cohen (1998).*

Classificazione	Definizione
‘TS-Simple’	Tic fonici/motori semplici, documentati da più di un anno, insorti prima dei 18 anni
‘TS-Full Blown’	Sintomatologia riportata per la ‘TS Simple’, aggravata da manifestazioni ticcose complesse quali coprolalia ed ecolalia
‘TS-Plus’	Sintomatologia riportata per la ‘TS-Full Blown’, associata a disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) e/o altri disturbi comportamentali

**La sindrome di Tourette: premesse anatomico-funzionali**

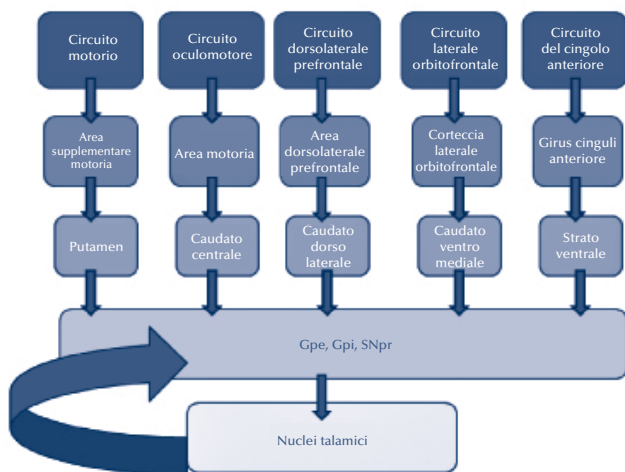
Le nostre conoscenze circa le basi organiche della ST si sono ampliate considerevolmente nel corso degli ultimi decenni<sup>17 18</sup>: diversi studi di tipo neuroanatomico e neurofisiologico indicano come alla base del disturbo siano coinvolti almeno cinque circuiti fronto-sottocorticali distinti ed interdipendenti. Tali circuiti sono coinvolti nella programmazione e strutturazione dei movimenti, ma anche nella ricezione ed interpretazione degli input sensoriali-sensitivi, nonché nell’elaborazione di tali input e degli output motori, costituendo le basi anatomico-funzionali dei sintomi nella ST<sup>19</sup>. In particolare, si distinguono il circuito prefrontale dorsolaterale, il circuito laterale orbitofrontale, il circuito cingolato anteriore, il circuito oculomotore, ed il circuito motorio. Questi percorsi neurali afferiscono ai diversi nuclei del talamo, che assume

quindi il ruolo di smistamento e di interconnessione tra sistema extrapiramidale e corteccia, come rappresentato schematicamente nella Figura 1.

I nuclei ventrali laterali del talamo (VL), di cui fanno parte i nuclei ventrali orali anteriore (VOa) e posteriore (VOp), regolano l’esecuzione di programmi motori, ricevendo fibre afferenti dal globo pallido, dalla corteccia premotoria, dalla corteccia motoria e dal cervelletto, e stabilendo connessioni efferenti alla corteccia premotoria e a quella motoria (gran parte alla lamina I). Questi nuclei rispondono a movimenti artuali volontari nonché alle aree degli arti e a quelle orofacciali controlaterali. Le connessioni afferenti ed efferenti con la corteccia motoria supplementare sono regolate dai nuclei ventrali anteriori (VA). Infine il nucleo ventrale intermedio (Vim), che risulta anatomicamente e funzionalmente connesso con VOa e VOp, risponde a stimoli chinestetici e ad impulsi provenienti dalle articolazioni. Vi sono poi i collegamenti con l’ippocampo, l’amigdala e la corteccia interinale che determinano una stretta connessione con il sistema limbico, coinvolto nella regolazione dello stato affettivo/emozionale e del controllo degli impulsi. La ST va quindi considerata un disturbo complesso, a valenza sensoriale – motoria – comportamentale<sup>4 16</sup>.

Circa l’eziopatogenesi del disturbo, molteplici sono i fattori che sembrano essere coinvolti: genetici, perinatali e immunologico/infettivi. Si tratta di fattori e cofattori spesso di difficile individuazione clinica, complicanti la standardizzazione nosografica e la gestione dei soggetti affetti da ST<sup>16</sup>.

Sono stati proposti diversi modelli di trasmissione genetica – la trasmissione autosomica con penetranza incompleta, il modello misto, il modello poligenico e la “bilinear inheritance” – tuttavia i dati più recenti suggeriscono un modello multifattoriale in cui la predisposizione genetica (poligenica) interagisce con agenti scatenanti di natura ambientale<sup>20</sup>. Dal punto di vista infettivologico è stata analizzata la correlazione tra sviluppo di patologie neuropsichiatriche dell’infanzia ed infezione da streptococco β-emolitico (*Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections*, PAN-



**FIGURA 1.**  
 Rappresentazione grafica delle connessioni cortico-sottocorticali coinvolte nella pianificazione del movimento. *Graphic representation of cortico-subcortical connections involved in motor planning.*  
 GPe: globus pallidus - pars externa; Gpi: globus pallidus - pars interna; SNpr: substantia nigra - pars reticulata.

DAS)<sup>4,21-23</sup>. Con ogni probabilità vi sono fattori molteplici, ereditari ed acquisiti, che hanno un ruolo variabile nel determinismo della ST.

## La terapia

Durante il decorso della ST si può verificare la scomparsa di alcuni tic e la comparsa di nuovi sintomi, con una storia naturale della patologia caratterizzata dal succedersi di fasi di miglioramento clinico alternata a fasi di peggioramento per giungere, in un'alta percentuale di casi, a guarigione spontanea nell'età adulta<sup>4,15,16</sup>. Il trattamento di tale patologia risulta pertanto complesso e multidisciplinare, in quanto basato su di un approccio psicologico (*Cognitive approach, Self-control methods, Relaxing methods, Habit reversal*), farmacologico (sia mono- che politerapia), sull'utilizzo di procedure di stimolazione elettrica o magnetica e, in casi selezionati, di procedure più invasive quali la stimolazione cerebrale profonda (*Deep Brain Stimulation, DBS*)<sup>24,25</sup>.

In molti casi, tuttavia, non è opportuno iniziare alcun trattamento: l'osservazione di questi pazienti nel tempo non rivela infatti situazioni di gravità tale, quindi di un danno sociale derivato, da giustificare l'inizio di qualsivoglia terapia. Gli approcci psicologici e le diverse terapie farmacologiche a tutt'oggi utilizzate presentano dei punti d'ombra che la pratica clinica non sembra sufficientemente tenere in conto: da un lato, mancano specifiche linee-guida per la realtà europea, dall'altro, un approccio in team, centrato sul paziente ed allargato ai care-givers, è per lo più carente.

Ad oggi, pochi trial clinici sono stati condotti su campioni di numerosità sufficiente per permettere di stabilire linee guida *evidence-based*. Inoltre alcuni farmaci impiegati per la ST a livello internazionale non sono disponibili per i pazienti in Italia, dove l'unico farmaco autorizzato all'uso è l'aloiperidolo<sup>4,15,26</sup>. Le limitazioni imposte dalle risorse economiche complicano la gestione del paziente con ST: la maggioranza dei farmaci innovativi disponibili risultano finanziariamente onerosi e la loro prescrivibilità risulta pertanto difficoltosa. Le finalità e le modalità dei vari trattamenti risultano spesso oscuri ai medici, ai familiari ed ai pazienti stessi.

A complicare ulteriormente la gestione del paziente con ST contribuisce la delicata decisione iniziale circa l'obiettivo della terapia, cioè se sia necessario focalizzare l'intervento ai tic o se, invece, non sia altrettanto importante trattare fin dall'esordio i disturbi comportamentali associati. Nella Tabella II sono riassunte schematicamente le terapie farmacologiche più comunemente utilizzate nel trattamento dei tic e dei sintomi comportamentali della ST<sup>4</sup>.

L'utilizzo dei farmaci neurolettici e, in misura minore, degli antipsicotici atipici, può causare la comparsa di effetti collaterali importanti, quali: distonie acute, parkinsonismo, acatisia, sedazione, disturbi cognitivi, disforia e depressione, discinesie tardive, fobia sociale, aggressività, aumento dell'appetito, amenorrea e ginecomastia, ipotensione e ipotermia. Tali problematiche influiscono in senso peggiorativo sulla compliance del paziente e del care-giver, nel caso di pazienti in età pediatrica. Ciò rende ulteriormente complessa la gestione della terapia me-

**TABELLA II.**

Terapie farmacologiche di maggior impiego nella sindrome di Tourette. *Most common pharmacological therapies for Tourette syndrome.*

Farmaci utilizzati nel trattamento dei tic	Farmaci utilizzati nel trattamento dell'ADHD	Farmaci utilizzati nel trattamento dell'OCD
Aloperidolo	Metilfenidato	SSRI
Pimozide	Pemolina	Antidepressivi triciclici
Sulpiride	Clonidina	
Risperidone	Guanfacina	
Quetiapina	Atomoxetina	
Aripiprazolo		
Nicotina		
Mecamilamina		
Pergolide		
Tetrabenazina		
Olanzapina		

ADHD: disturbo da deficit di attenzione/iperattività; OCD: disturbo ossessivo-compulsivo; SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

dica, che si ripercuote in un peggioramento della qualità di vita<sup>10-12</sup>. Anche questi elementi influenzano in modo significativo la “refrattarietà” ai vari trattamenti proposti, ancorché si tratti di “pseudo-refrattarietà”, perché la non risposta terapeutica è causata soprattutto da un’assunzione non congrua dei farmaci prescritti.

**La refrattarietà**

Da quanto si è detto, è evidente come il concetto di refrattarietà rivesta un’importanza fondamentale nelle scelte terapeutiche riguardanti i pazienti con ST. Tuttavia, la definizione del concetto di refrattarietà nell’ambito della ST risulta quantomeno problematica. Un numero esiguo di lavori in letteratura analizza le possibili opzioni terapeutiche nella “Refractory Tourette Syndrome”<sup>27-34</sup>, tuttavia in nessuna di queste pubblicazioni il criterio di refrat-

tarietà è definito in maniera adeguata. Questo problema è legato al fatto che tale concetto non può prescindere da quello di appropriatezza diagnostica, che nella ST risulta talvolta “sfuocato”. La Figura 2 riporta l’algoritmo nosografico-terapeutico utilizzato presso il Dipartimento dei Disturbi del Movimento dell’Istituto IRCCS “Galeazzi” di Milano, centrato su un modello pratico di refrattarietà applicato alla terapia della ST.

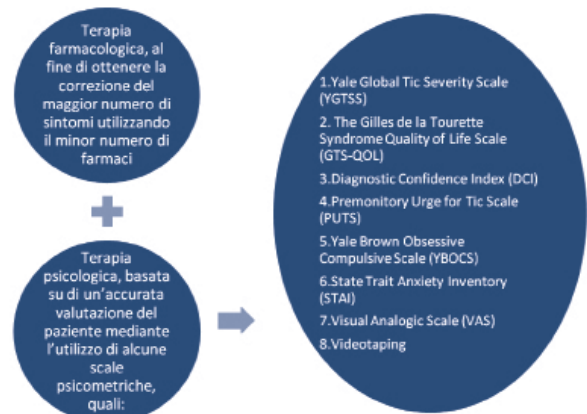
Questo algoritmo ha la funzione di assistere il clinico nella decisione di procedere da una terapia semplice ad una più invasiva, dove “invasiva” può essere considerata anche una terapia farmacologica, nel caso in cui per ottenere l’effetto terapeutico desiderato si aumenti la posologia di un farmaco già impiegato, piuttosto che attendere l’evoluzione spontanea della malattia. Per quanto invece riguarda i concetti di “compliance” e “pseudo-refrattarietà”, questi non vengono analizzati in alcun lavoro ad oggi pubblicato. Da quanto esposto fin qui si evince che i fattori principali complicanti la gestione dei pazienti affetti da ST sono i seguenti: incertezza diagnostica, scarsa conoscenza della malattia, variabilità fenomenologica della malattia, limitate risorse terapeutiche approvate, scarsa compliance attiva e passiva.

Nel Dipartimento dei Disturbi del Movimento dell’Istituto IRCCS “Galeazzi” di Milano l’“intention to treat” si realizza quando il disagio sociale è significativo. Nei casi “mild-to-moderate” si preferisce infatti l’osservazione, eventualmente associata ad un approccio psicologico. Soltanto nei casi più gravi ha inizio lo schema terapeutico mostrato nella Figura 3.

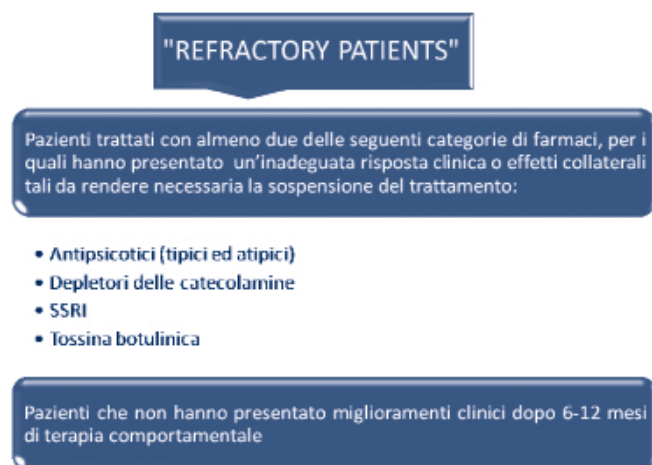
Il concetto di “refrattarietà” di un trattamento andrà poi applicato anche ai casi di utilizzo di terapie farmacologiche con conseguente insorgenza di effetti collaterali non tollerabili da parte del paziente. La Figura 4 riassume i criteri adottati dal nostro gruppo nella definizione di “refractory patients”.



**FIGURA 2.** Algoritmo nosografico-terapeutico per la sindrome di Tourette proposto degli Autori. *Nosographic-therapeutic algorithm for Tourette syndrome proposed by the Authors.*



**FIGURA 3.** Schema terapeutico delle forme gravi di sindrome di Tourette. *Therapeutic plan for severe cases of Tourette syndrome.*



**FIGURA 4.** Proposta di definizione di "refractory patients" nella sindrome di Tourette. *Proposed definition of "refractory patients" in Tourette syndrome.*

Nei paragrafi seguenti viene illustrata l'importanza del concetto di refrattarietà nelle decisioni cliniche in merito ai trattamenti innovativi della ST di tipo neurochirurgico, nell'ambito dei quali svolge oggi un ruolo di primo piano la DBS.

### Refrattarietà e trattamenti innovativi invasivi (DBS)

Il trattamento chirurgico della ST di tipo grave si è sviluppato a partire dalla seconda metà del secolo scorso, con l'introduzione della chirurgia stereotassica<sup>16 35 36</sup>. La stimolazione cerebrale profonda (DBS) mediante elettrodi è una tecnica neurochirurgica reversibile ed adattabile, utilizzata da anni con successo nei pazienti affetti da malattia di Parkinson<sup>37 38</sup>, e con risultati alterni in pazienti affetti da altri disturbi del movimento<sup>39</sup>.

Il primo report circa l'utilizzo della DBS nella ST risale al 1999<sup>40</sup>. Allo stato attuale sono stati sottoposti a DBS un totale di 38 pazienti, con follow-up postoperatori della durata massima di cinque anni<sup>24</sup> (Tab. III).

Da un'accurata analisi della letteratura si evince che i target più utilizzati nel trattamento neurochirurgico della ST sono i nuclei talamici centromediano/parafascicolare/ventro-orale (CM-Pf/VOa), il *globus pallidus*-pars interna (Gpi) ed il *nucleus accumbens* (NA). Nell'esperienza degli Autori, la stimolazione dei nuclei CM-Pf/VOa ha dimostrato una buona efficacia nel trattamento degli aspetti comportamentali della ST, oltre che nel controllo dei tic<sup>24 31</sup>. Infine, la stimolazione del NA si è dimostrata utile nel trattamento dei pazienti con sintomi ossessivo-compulsivi e disturbo d'ansia<sup>41</sup>.

I dati in letteratura indicano che la DBS è ben tollerata nei pazienti con morbo di Parkinson e distonia, patologie nelle quali la componente motoria è dominante, mentre nella

ST un ruolo importante viene giocato anche dal feedback sensoriale e dai disturbi comportamentali associati. Infatti tra gli effetti collaterali della DBS riportati in pazienti con ST si è osservato un caso importante di accentuazione dei comportamenti compulsivi<sup>31</sup>. Questi dati ribadiscono la necessità di una più attenta valutazione preoperatoria del paziente con ST, soprattutto da un punto di vista psicologico. Nonostante i dati emergenti dalla letteratura sull'efficacia della DBS nella ST, rimangono numerose questioni da risolvere. La gravità dei tic e la refrattarietà alle terapie convenzionali sembrerebbero i principali criteri determinanti l'eleggibilità dei pazienti alla DBS, ma questi parametri non sono sempre considerati sufficienti per definire un buon candidato a questo tipo di intervento<sup>25</sup>.

Un gruppo di ricercatori afferenti alla *Tourette Syndrome Association-USA* (TSA-USA) ha proposto una serie di criteri di inclusione per la DBS nella ST<sup>42</sup>. Gli Autori stessi riconoscono l'importanza di considerare le caratteristiche fluttuazioni dell'andamento clinico naturale della ST e la frequente presenza di comorbidità. Questi elementi limitano la compliance dei pazienti nei confronti dei trattamenti intrapresi, rendendo quindi spesso difficoltosa l'indicazione alla DBS. Le linee guida della USA-TSA stabiliscono il limite di età al di sotto del quale non è possibile utilizzare tecniche invasive a 25 anni. Tale limite è stato proposto sulla base di quanto emerso da alcuni studi, dai quali si evince la possibilità di ottenere una remissione spontanea della sintomatologia entro i 18 anni di età nel 50% dei casi<sup>43</sup>. Contrariamente a questi risultati, altri studi sottolineano l'importanza di un trattamento aggressivo precoce al fine di modulare il decorso clinico in una fascia di età critica per lo sviluppo del paziente con ST<sup>42</sup>.

Per quanto riguarda il concetto di refrattarietà, da un'analisi dei criteri utilizzati negli studi clinici e delle linee-guida provenienti dalla letteratura sulla DBS emerge una scarsa univocità. Alcuni Autori considerano refrattari i casi in cui le terapie utilizzate, appartenenti ad almeno tre differenti classi farmacologiche tra agonisti  $\alpha$ -adrenergici, dopamino-antagonisti (tipici ed atipici) e benzodiazepine, non si siano mostrate efficaci nel controllare i tic o abbiano causato importanti effetti collaterali; altresì quei pazienti che non hanno tratto particolari benefici dal trattamento delle comorbidità (mediche, neurologiche e psichiatriche) o dai trattamenti a valenza psicologica, ricevuti per un periodo non inferiore ai 6 mesi<sup>42</sup>. Altri Autori, invece, definiscono il criterio di refrattarietà come un'adeguata risposta ad almeno due farmaci dopamino-antagonisti o a due farmaci depletori delle catecolamine<sup>44</sup>.

Il gruppo fiammingo che ha inaugurato la recente tradizione della DBS nella ST (1999) definisce la refrattarietà alla terapia nella ST come risposta parziale o mancata o di sviluppo di effetti collaterali non tollerabili, nei confronti di tre regimi farmacologici, utilizzati per almeno 12 settimane ad

**TABELLA III.**Stimolazione cerebrale profonda nella sindrome di Tourette. *Deep brain stimulation in Tourette syndrome.*

Studio	N	Sesso/Età	Target	Riduzione tic	Effetti sui sintomi comportamentali	Durata del follow-up (mesi)
Welter et al. 2008 <sup>46</sup>	3	F/36, F/30, M/30	GPi + Tal (Cm-Pf)	65-96% (GPi); 30-64% (Tal); 43-76% (Gpi+Tal)	Riduzione sintomi depressivi (MADRS 13,3 vs. 4,3), ansia (BAS 9,3 vs. 5,7) ed impulsivi- tà (BIS 69,3 vs. 55,3) (Tal)	20-60
Dehning et al. 2008 <sup>28</sup>	1	F/44	GPi	88%	ND	12
Flaherty et al. 2005 <sup>47</sup> ; Shields et al. 2008 <sup>48</sup>	1	F/37; F/40	Capsula interna antero-inferiore; Tal (Cm-Pf)	25%;46%	Riduzione SIB	18; 54
Servello et al. 2008 <sup>31</sup>	18	3F+15M/17-45	Tal (Cm-Pf, Voa)	64%	Riduzione SIB, sintomi depres- sivi, ansia e sintomi ossessivi	3-18
Maciunas et al. 2007 <sup>44</sup>	5	M/18-34	Tal (Cm-Pf)	66%	Riduzione depressione (BDI-2 10,6 vs. 4,3; HAM-D 13,6 vs. 9,6), ansia (HAM-A 16,4 vs. 8,0), sintomi ossessivi (YBOCS 12,6 vs. 7,0); miglioramento generale nella QOL (VAS 42,6 vs. 55,8)	4
Bajwa et al. 2007 <sup>49</sup>	1	M/50	Tal (Cm-Pf, SPv, Voa)	66%	Riduzione SIB e sintomi ossessivi (29 vs. 7)	24
Kuhn et al. 2007 <sup>33</sup>	1	M/26	NAC	41%	Riduzione SIB e sintomi ossessivi (25 vs. 9)	30
Shahed et al. 2007 <sup>50</sup>	1	M/16	GPi	84%	Riduzione sintomi ossessivi (CYBOCS 16 vs. 5), non effetti su SIB	6
Diederich et al. 2005 <sup>51</sup>	1	M/27	GPi	47%	Non effetti sulle compulsioni	14
Houeto et al. 2005 <sup>52</sup>	1	F/36	GPi/Tal (Cm-Pf)	70%	Scomparsa SIB	24
Visser-Vandewalle et al. 2003 <sup>27</sup>	3	M/28, M/42, M/45	Tal (Cm-Pf, SPv, Voa)	72-90%	Scomparsa compulsioni e SIB	8-60
van der Linden et al. 2002 <sup>53</sup>	1	M/27	GPi/Tal (Cm-Pf, SP v, Voa)	80-95%	ND	6
Vandewalle et al. 1999 <sup>40</sup>	1	M/42	Tal (Cm-Pf, SPv, Voa)	90-100%	ND	12

GPi: *globus pallidus-pars interna*; Tal: talamo; Cm-Pf: nucleo centromediano-parafascicolare; Voa: nucleo ventro-orale; SPv: sostanza periventricolare; NAC: *nucleo accumbens*; MADRS: *Montgomery and Asberg Depression Scale*; BAS: *Brief Anxiety Scale*; BIS: *Brief Impulsivity Scale*; BDI: *Beck Depression Inventory*; HAM-A/D: *Hamilton Anxiety/Depression Scales*; YBOCS: *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*; VAS: *Visual Analogue Scale*; QOL: *Qualità della Vita*; SIB: comportamenti auto-aggressivi; ND: non disponibile.

un dosaggio adeguato, per ciascun gruppo di neurolettici (tipici, atipici e sperimentali, come la pergolide). Vengono poi considerati refrattari i casi di pazienti sottoposti ad almeno 10 sedute di terapie comportamentali (*habit reversal training or exposure prevention therapy*)<sup>45</sup>.

Infine il gruppo italiano degli Autori definisce refrattari i trattamenti caratterizzati da scarsa risposta o comparsa di effetti collaterali non tollerabili in seguito ad una terapia conservativa della durata di almeno 6 mesi, dove per

terapia conservativa si intendono: trial terapeutici per il controllo dei tic con l'utilizzo di farmaci convenzionali (neurolettici tipici e atipici) o innovativi (ad esempio l'aripirazolo e la tetrabenazina), le iniezioni botuliniche per il trattamento dei tic motori facciali e per i tic fonici, l'utilizzo di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (fluvoxamina) eventualmente associati alla clomipramina per il trattamento dei sintomi ossessivo-compulsivi tic-correlati. Secondo gli Autori, la DBS deve essere considerata come

una misura aggiuntiva rispetto agli interventi farmacologici, comportamentali o invasivi non chirurgici, quando i tic e il conseguente impairment sociale sono elevati (*YGTSS total score*  $\geq 49$ ; *YGTSS social impairment score*  $> 30$ )<sup>24</sup>.

## Conclusioni

La definizione di “refractory patient”, la sua individuazione unitamente ad una conoscenza della sindrome che deve essere approfondita nei suoi aspetti eziopatogenetici, nonché la possibilità di accesso a differenti modalità terapeutiche, costituiscono le premesse indispensabili affinché la ST venga gestita in maniera adeguata con l’obiettivo di ridurre il “social impairment” e migliorare la qualità di vita dei pazienti. È importante sottolineare come questo obiettivo vada contestualizzato attentamente caso per caso, al di là di una semplicistica valutazione cronologico-anagrafica.

Da quanto esposto nel presente lavoro si evince che:

1. il problema della refrattarietà è trattato con superficialità e non è analizzato a sufficienza, pur costituendo un aspetto pratico rilevante della cura dei pazienti con ST;
2. riteniamo la sua individuazione indispensabile, al fine di giustificare il passaggio a interventi terapeutici più invasivi;
3. in considerazione della scarsa disponibilità di farmaci per la ST, l’impiego di farmaci innovativi anche non registrati nel nostro Paese deve essere considerato nell’algoritmo terapeutico, nel rispetto delle procedure e delle norme di legge sulla Ricerca Clinica;
4. in considerazione dell’assenza di consenso unanime circa la definizione di “refractory patients” (possibili candidati all’intervento di DBS), suggeriamo sulla base della nostra esperienza clinica il criterio della scarsa risposta o comparsa di effetti collaterali non tollerabili in seguito ad una terapia conservativa della durata di almeno 6 mesi e impairment sociale elevato.

## Bibliografia

- 1 Clementi F, Fumagalli G. *Farmacologia generale e molecolare*. Terza edizione. Torino: Utet 2004.
- 2 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*. 4<sup>th</sup> edn – text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: APA 2000.
- 3 World Health Organization (WHO). *International statistical classification of diseases and related health problems: ICD-10*. 10<sup>th</sup> revision. Geneva: WHO 1992.
- 4 Robertson MM, Baron-Cohen S. *Tourette syndrome: the facts*. 2<sup>nd</sup> edn. Oxford: Oxford University Press 1998.
- 5 Robertson MM, Cavanna AE. *Tourette Syndrome*. In: Howlin P, Charman T, Ghaziuddin M, editors. *Handbook of developmental disorders: science and practice*. London: Sage 2010, in press.
- 6 Robertson MM, Cavanna AE. *Tourette syndrome: the facts*. 3<sup>rd</sup> edn. Oxford: Oxford University Press 2008.
- 7 Kimber TE. *An update on Tourette syndrome*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:286-91.
- 8 Cavanna AE, Shah S. *Update on Tourette syndrome*. *Psychiatric Times* 2010;27:32-4.
- 9 Jankovic J. *Tourette’s syndrome*. *N Engl J Med* 2001;345:1184-92.
- 10 Cavanna AE, Schrag A, Morley D, et al. *The Gilles de la Tourette Syndrome-Quality of Life scale (GTS-QOL): development and validation*. *Neurology* 2008;71:1410-6.
- 11 Eddy CM, Rizzo R, Gulisano M, et al. *Quality of life in young people with Tourette syndrome: a controlled study*. *J Neurol* 2010 Sep 23 [Epub ahead of print].
- 12 Eddy CM, Cavanna AE, Gulisano M, et al. *Clinical correlates of quality of life in Tourette syndrome*. *Mov Disord* 2010 Nov 10 [Epub ahead of print].
- 13 Robertson MM, Cavanna AE. *The neuropsychiatry and neuropsychology of Gilles de la Tourette syndrome*. In: Grant I, Adams KM, editors. *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric and neuromedical disorders*. 3<sup>rd</sup> edn. New York: Oxford University Press 2009, pp. 241-66.
- 14 Cavanna AE, Cavanna S, Bertero L, et al. *Multiple self injurious behaviours in Gilles de la Tourette syndrome*. *J Pediatr Neurol* 2009;7:293-6.
- 15 Cavanna AE, Mula M, Critchley HD, et al. *The psychopathological spectrum of Gilles de la Tourette syndrome*. *Giorn Ital Psicopat* 2006;12:433-43.
- 16 Cavanna AE, Servo S, Monaco F, et al. *More than tics: the behavioral spectrum of Gilles de la Tourette syndrome*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21:13-23.
- 17 Cavanna AE, Stecco A, Rickards H, et al. *Corpus callosum abnormalities in Tourette syndrome: a MRI-DTI study of monozygotic twins*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:533-5.
- 18 Draganski B, Martino D, Cavanna AE, et al. *Multispectral brain morphometry in Tourette syndrome persisting into adulthood*. *Brain* 2010;133:3661-75.
- 19 Stern E, Silbersweig DA, Chee KY, et al. *Functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome*. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:741-8.
- 20 Robertson MM, Cavanna AE. *The Gilles de la Tourette syndrome: a principal component factor analytic study of a large pedigree*. *Psychiatr Genet* 2007;17:143-52.
- 21 Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. *Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever*. *Am J Psychiatry* 1997;154:110-2.
- 22 Cavanna AE, Martino D, Orth M, et al. *Neuropsychiatric-developmental model for the expression of tics, pervasive developmental disorder, and schizophreniform symptomatology associated with PANDAS*. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:1037-8.

- 23 Martino D, Draganski B, Cavanna AE, et al. *Anti-basal ganglia antibodies and Tourette's syndrome: a voxel based morphometry and diffusion tensor imaging study in an adult population.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:820-2.
- 24 Porta M, Brambilla A, Cavanna AE, et al. *Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette Syndrome: two-year outcome.* Neurology 2009;73:1375-80.
- 25 Porta M, Sassi M, Ali F, et al. *Neurosurgical treatment for Gilles de la Tourette syndrome: the Italian perspective.* J Psychosom Res 2009;67:585-90.
- 26 Scahill L, Erenberg G, Berlin CM, et al. *Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome.* NeuroRX 2006;3:192-206.
- 27 Visser-Vandewalle V, Van der Linden C, Temel Y, et al. *Chronic High-Frequency Stimulation of the Thalamus for Gilles de la Tourette Syndrome: Report of Three Cases.* Acta Neurochir 2002;144:1072.
- 28 Dehning S, Mehrkens JH, Muller N, et al. *Therapy – refractory Tourette syndrome: beneficial outcome with globus pallidus internus deep brain stimulation.* Mov Disord 2008;23:1300-2.
- 29 Ben Djebara M, Worbe Y, et al. *Aripiprazole: a treatment for severe coprolalia in “refractory” Gilles de la Tourette syndrome.* Mov Disord 15;23:438-40.
- 30 Davies L, Stern JS, Agrawal N, et al. *A case series of patients with Tourette's syndrome in the United Kingdom treated with aripiprazole.* Hum Psychopharmacol 2006;21:447-53.
- 31 Servello D, Porta M, Sassi M, et al. *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.
- 32 Salloway S, Stewart CF, Israeli L, et al. *Botulinum toxin for refractory vocal tics.* Mov Disord 1996;11:746-8.
- 33 Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, et al. *Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome.* J Neurol 2007;254:963-5.
- 34 Sun B, Krahl SE, Zhan S, et al. *Improved capsulotomy for refractory Tourette's syndrome.* Stereotact Funct Neurosurg 2005;83:55-6.
- 35 Rickards H, Wood C, Cavanna AE. *Hassler and Dieckmann's seminal paper on stereotaxic thalamotomy for Gilles de la Tourette syndrome: translation and critical reappraisal.* Mov Disord 2008;23:1966-72.
- 36 Hassler R, Dieckmann G. *Stereotactic treatment of tics and inarticulate Crises of coprolalia considered as motor obsessional phenomena in Gilles de la Tourette's disease.* Rev Neurol (Paris) 1970;123:89-100.
- 37 Halpern C, Hurtig H, Jaggi J, et al. *Deep brain stimulation in neurologic disorders.* Parkinsonism Relat Disord 2007;13:1-16.
- 38 Machado A, Rezai AR, Kopell BH, et al. *Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management.* Mov Disord 2006;21(Suppl 14):S247-58.
- 39 Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, et al. *Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders.* Mov Disord 1998;13(Suppl 3):S119-25.
- 40 Vandewalle V, Van der Linden C, Groenewegen HJ, et al. *Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus.* Lancet 1999;353:724.
- 41 Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, et al. *The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders.* J Chem Neuroanat 2003;26:293-9.
- 42 Mink JW, Walkup J, Frey KA, et al. *Patient selection and assessment recommendations for deep brain stimulation in Tourette syndrome.* Mov Disord 2006;21:1831-8.
- 43 Leckman JF. *Tourette's syndrome.* Lancet 2002;360:1577-86.
- 44 Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE, et al. *Prospective randomised double-blind trial of bilateral deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome.* J Neurosurgery 2007;107:1004-14.
- 45 Ackermans L, Temel Y, Visser-Vandewalle V. *Deep brain stimulation in Tourette's syndrome.* Neurotherapeutics 2008;5:339-44.
- 46 Welter ML, Mallet L, Houeto JL, et al. *Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome.* Arch Neurol 2008;65:952-7.
- 47 Flaherty AW, Williams ZM, Amirnovin R, et al. *Deep brain stimulation of the anterior internal capsule for the treatment of Tourette syndrome: technical case report.* Neurosurgery 2005;57:E403.
- 48 Shields DC, Cheng ML, Flaherty AW, et al. *Microelectrode-guided deep brain stimulation for Tourette syndrome: within-subject comparison of different stimulation sites.* Stereotact Funct Neurosurg 2008;86:87-91.
- 49 Bajwa RJ, de Lotbiniere AJ, King RA, et al. *Deep brain stimulation in Tourette syndrome.* Mov Disord 2007;22:1346-50.
- 50 Shahed J, Poysky J, Kenney C, et al. *GPI deep brain stimulation for Tourette syndrome improves tics and psychiatric comorbidities.* Neurology 2007;68:159-60.
- 51 Diederich NJ, Kalteis K, Stamenovic M, et al. *Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: A case report.* Mov Disord 2005;20:1496-520.
- 52 Houeto JL, Karachi C, Mallet L, et al. *Tourette's syndrome and deep brain stimulation.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:992-5.
- 53 van der Linden C, Colle H, Vandewalle V, et al. *Successful treatment of tics with bilateral internal pallidum stimulation in a 27-year-old male patient with Gilles de la Tourette syndrome.* Mov Disord 2002;17:S341.