

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

I TIC: PICCOLI E GRANDI PROBLEMI

Prof. L. Pavone





Tic

Combinazione complessa di manifestazioni volontarie ed involontarie, psichiche e motorie, spesso associate a tipici problemi psicopatologici.



Tic

Movimenti o suoni involontari,
improvvisi, stereotipati,
inopportuni, non propositivi, di
varia intensità.

TABLE 1. ETIOLOGIC CLASSIFICATION OF TICS.

Primary causes

Sporadic tics

Transient motor or phonic tics (for <1 yr)

Chronic motor or phonic tics (for >1 yr)

Adult-onset (recurrent) tics

Tourette's syndrome

Primary dystonia

Inherited tic disorders

Tourette's syndrome

Huntington's disease

Primary dystonia

Neuroacanthocytosis

Hallervorden-Spatz disease or neurodegeneration with brain iron accumulation type 1

Tuberous sclerosis

Wilson's disease

Secondary causes

Infections (e.g., encephalitis, Creutzfeldt-Jakob disease, neurosyphilis, Sydenham's chorea)

Drugs causing tardive tics (e.g., amphetamines, methylphenidate, pemoline, levodopa, cocaine, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine, antipsychotics, and other dopamine-receptor-blocking drugs)

Toxins (e.g., carbon monoxide)

Developmental problems (e.g., static encephalopathy, mental-retardation syndromes, chromosomal abnormalities, autistic-spectrum disorders [Asperger's syndrome])

Chromosomal disorders (e.g., Down's syndrome, Klinefelter's syndrome, XYY karyotype, fragile X syndrome, triple X syndrome, 9p mosaicism, partial trisomy 16, monosomy 9p, citrullinemia, Beckwith-Wiedemann syndrome)

Other (e.g., head trauma, stroke, neurocutaneous syndromes, schizophrenia, neurodegenerative diseases)

Related manifestations and disorders

Stereotypes, habits, and mannerisms

Self-injurious behavior

Motor restlessness

Akathisia

Compulsions

Excessive startle

Jumping Frenchmen of Maine syndrome

Tic motori

- Semplici (ammicciamento delle palpebre)
- Complessi (grattarsi, saltellare)
- Elaborati (camminare a cerchio)
- Distonici (movimenti prolungati)

Tic sonori o fonici

- Semplici (tosse, sbuffare, raschiarsi la gola)
- Complessi (espressioni non intelleggibili)
- Eloquio irregolare (esplosivo, coprolalico, ecolalico)

Tic somatici

- Sensazioni somatiche ricorrenti
e sgradevoli

Caratteristiche

- **Riproduzione volontaria**
- **Parziale controllo**
- **Non interferenza con l'attività volontaria**
- **Predominanza nei mm. facciali, tronco, parte prossimale degli arti**
- **Persistono durante il sonno**
- **movimenti stereotipati che si manifestano nella stessa zona**

Patogenesi

Interazione di fattori genetici ed ambientali

- 1) anamnesi familiare positiva
- 2) persistenza durante il sonno
- 3) farmaci antidopaminergici efficaci
- 4) studi PET (ridotta attività metabolica nel cingolo frontale, corteccia insulare e gangli basali)

Patogenesi

Ruolo dei neurotrasmettitori

- **assenza di lesioni strutturali**
- **variabilità dei sintomi**
- **effetto terapeutico dei farmaci**



**La prevalenza nella
popolazione generale è del 4%
- 24% nelle scuole elementari**

I TIC possono essere associati a disturbi comportamentali complessi, in particolare a sindrome ossessivo-compulsiva, a deficit di attenzione/iperattività, turbe della condotta (vandalismo, cleptomania), della lettura o del calcolo oppure a turbe del linguaggio e del sonno.

TICS

Trattamento

- **Aloperidolo: 0,25 mg/die ⇒ 2-3 mg/die**
effetti collaterali: disartria, depressione, reazioni distoniche, secchezza
- **Pimozide: 1 mg/die ⇒ 10 mg**
effetti collaterali: crisi oculogire, distonia
- **(TIC + D.A.I.) Clonidina: 0,2 - 0,3 mg/die**
- **(TIC + S.O.C.) Clomipramina: 3 mg/Kg/die**
effetti collaterali: sedazione, stipsi, sudorazione
- **(TIC + S.O.C.) Fluoxetina: 2,5 mg/die ⇒ 20 mg/die**
effetti collaterali: sudorazione, disforia, ansietà, insonnia

S. TOURETTE

E' la forma più grave di disturbo da TIC (motori e vocali) associata a disturbi comportamentali

S. TOURETTE

- **10 casi su 10.000 della popolazione generale**
- **Esordio 2 e 15 anni (media 6.5 anni)**
- **TIC vocali insorgono 2 anni dopo i motori**
- **75% non presentano più TIC dopo i 18 anni**
- **I TIC aumentano con lo stress, caffeina, stimolanti, fatica, calore, steroidi**
- **I TIC diminuiscono con alcool, nicotina e con l'attività mentale.**
- **Disabilità sociale ma talvolta anche fisica.**
- **50% si associa a ADHD, 30-50% OCD.**
- **Altri problemi comportamentali (coprolalia, ecolalia, palilalia, coproprassia)**

S. TOURETTE

Genetica

- 10% anamnesi familiare positiva
- 50-70% gemelli omozigoti (75-90% spettro)
- 10% gemelli discordanti.
- Gene candidato SLITRK1 (cromosoma 13q31.1), implicato nella crescita dendritica neuronale.

S. TOURETTE

1

Criteria diagnostici

- Sia i TIC motori multipli e/o più di un tipo di TIC fonico devono essere stati presenti in qualche fase della malattia, sebbene non necessariamente allo stesso tempo.
- I TIC compaiono molte volte al giorno, quasi ogni giorno o ad intermittenza per > 12 mesi consecutivi: durante questo periodo non vi deve essere stato un periodo libero TIC di > 3 mesi consecutivi;

Criteria diagnostici

- I disturbi causano un importante distress o una significativa alterazione dell'inserimento sociale, occupazionale, scolastico, o altre importanti aree;
- I TIC si manifestano per la prima volta sotto i 18 anni d'età.
- Il TIC non è causato dall'effetto diretto di un farmaco o di una sostanza medicamentosa ne è secondario ad una malattia sistemica non specifica

TABLE 2. DRUG TREATMENT OF TOURETTE'S SYNDROME.*

DRUG	INITIAL DOSE†
	mg/day
Dopamine-receptor blockers for tics	
Fluphenazine	1.0
Pimozide	2.0
Haloperidol	0.5
Risperidone	0.5
Ziprasidone	20.0
Thiothixene	1.0
Trifluoperazine	1.0
Molindone	5.0
Dopamine deplete for tics	
Tetrabenazine	25.0
CNS stimulants for ADHD	
Methylphenidate	5.0
Pemoline	18.7
Dextroamphetamine	5.0
Noradrenergic drugs for impulse control and ADHD	
Clonidine	0.1
Guanfacine	1.0
Serotonergic drugs for OCD	
Fluoxetine	20.0
Clomipramine	25.0
Sertraline	50.0
Paroxetine	20.0
Fluvoxamine	50.0
Venlafaxine	25.0

*CNS denotes central nervous system, ADHD attention-deficit-hyperactivity disorder, and OCD obsessive-compulsive disorder.

†Adult dosages are given; they must be adjusted for children.

**Conoscete
un'altra
patologia
“ticcosa” ?**

Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections: Clinical Description of the First 50 Cases

Susan E. Swedo, M.D., Henrietta L. Leonard, M.D., Marjorie Garvey, M.D.,
Barbara Mittleman, M.D., Albert J. Allen, M.D., Ph.D., Susan Perlmutter, M.D.,
Lorraine Lougee, L.C.S.W., Sara Dow, B.A., Jason Zamkoff, B.A., and Billinda K. Dubbert, M.S.N.

Objective: The purpose of this study was to describe the clinical characteristics of a novel group of patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) and tic disorders, designated as pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal (group A β -hemolytic streptococcal [GABHS]) infections (PANDAS). Method: The authors conducted a systematic clinical evaluation of 50 children who met all of the following five working diagnostic criteria: presence of OCD and/or a tic disorder, prepubertal symptom onset, episodic course of symptom severity, association with GABHS infections, and association with neurological abnormalities. Results: The children's symptom onset was acute and dramatic, typically triggered by GABHS infections at a very early age (mean=6.3 years, SD=2.7, for tics; mean=7.4 years, SD=2.7, for OCD). The PANDAS clinical course was characterized by a relapsing-remitting symptom pattern with significant psychiatric comorbidity accompanying

**Sono stati stabiliti, per la diagnosi di
PANDAS, 5 criteri:**

- 1) Turbe neuropsichiatriche e in particolare TIC e DOC**
- 2) Insorgenza in età pediatrica (3-14 anni)**
- 3) Decorso oscillante con carattere di ricadute e remittenza**
- 4) Associazione con l'infezione streptococcica del tipo A β -emolitico (GABHS)**
- 5) Presenza di altre anomalie neurologiche (s.ipercinetiche, corea, s. Tourette)**

PANDAS

È una definita entità clinica?

Elementi che convalidano l'ipotesi PANDAS

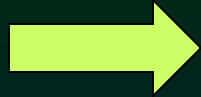
- **Somiglianza clinica di dati di laboratorio fra la PANDAS e la corea di Sydenham, quest'ultima di certa natura streptococcica.**
- **Stretto rapporto temporale tra infezione streptococcica e esacerbazione dei disturbi TIC e DOC.**
- **Il riscontro significativo di anticorpi antineurone nei soggetti PANDAS rispetto ai soggetti normali.**
- **Un numero sempre crescente di affezioni neurologiche legate alle infezioni streptococciche**

Sono state di recente riportate diverse affezioni neurologiche associate alla infezione streptococcica

- Corea di Sydenham
- Distonia
- Corea encefalopatica
- Discinesia parossistica
- Distonia coreo-atetosica
- S. di Tourette
- ADEM
- TIC cronico
- Mioclono
- Anoressia nervosa

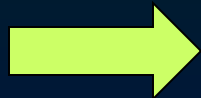
ANOMALIE IMMUNITARIE

Su base Locale



**Dimostrata presenza di anticorpi
che cross-reagiscono
con neuroni dei gangli basali
(caudato, putamen, globus pallidus)**

Su base regionale



Riscontro alla MRI di
Gangli basali di aumentato volume

Su base sistemica



**Efficacia del trattamento con
IVIG e plasma exchange**

Considerazioni contro l'ipotesi PANDAS

- **Esame batteriologico del tampone faringeo nei bambini con PANDAS spesso negativo**
- **Titolo antistreptolisinico (TAS) elevato non è di per sé significativo e non offre sufficienti informazioni su quando è avvenuta l'infezione streptococcica.**
- **Il riscontro di anticorpi antineurone non ha un chiaro significato diagnostico.**
- **Non esistono dati anatomo-patologici in pazienti PANDAS che dimostrino il rapporto con l'infezione streptococcica.**
- **Il rapporto TIC-Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) con l'infezione streptococcica è possibile ma non dimostrato.**

PANDAS

- Classica
- Mista (PANDAS-Corea di Sydenham)
- Varianti

età

f. infantili

f. adulti

anomalie

neurologiche

psichiatriche

forme croniche

Associate a danno
cerebrale

- Distonica
- Mioclonica
- Acastetica
- Varie

d.del corpo dismorfico
ADHD

Necrosi striatate

TRATTAMENTO DELLE FORME GRAVI

Plasma exchange

Dosaggio: 5-6 singoli volumi a giorni alterni per 2 settimane.
Miglioramento dopo una settimana.
Effetti collaterali: sonnolenza, nausea

IVIG

1 gr/Kg per 2 giorni.
Miglioramento dopo 3 settimane
Effetti collaterali: nausea, cefalea, vomito

Tonsillectomia

Non consigliabile

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

DOC



- Farmaci che bloccano il reuptake della serotonina.
- Effetto parziale
- Utili nel 75% dei casi

TIC



Neurolettici
riducono la gravità dei tic
ma non li eliminano