

La sindrome di Gilles de la Tourette in età evolutiva. Aggiornamento sui dati della ricerca e sull'aspetto clinico

The Gilles de la Tourette Syndrome in younger people: an update on research and clinical practice

R. RIZZO, M.M. ROBERTSON*

*Neuropsychiatria Infantile Dipartimento di Pediatria, Università di Catania; * Department of Mental Health Sciences, University College, London*

PAROLE CHIAVE. – Gilles de la Tourette - PANDAS - Neurolettici
KEY WORDS. – Gilles de la Tourette - PANDAS - Neuroleptics

Summary

Gilles de la Tourette Syndrome, also referred to as Tourette's Disorder or Tourette's Syndrome (GTS) is characterised by multiple motor and one or more vocal (phonic) tics. It was once thought that GTS was rare, but seven studies since 2000 suggest that the prevalence is approximately 1% of children and adolescents aged between 5-18 years. Psychopathology and comorbidity are common, occurring in about 88% of clinical cohorts. The most common psychopathologies are Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), Obsessive-Compulsive Behaviours (OCB), Obsessive-compulsive Disorder (OCD), depression, anxiety, and certain behavioural disorders such as oppositional defiant disorder and conduct disorder. It is widely accepted that most cases of GTS are inherited, but the genetic mechanisms appear more complex than previously understood, as evidenced by many recent studies. Other aetiological suggestions have been neuroimmunological factors, infections and pre- and peri-natal difficulties. Thorough assessment is imperative and multidisciplinary management is the ideal. Treatment should be symptom targeted, and in mild cases, psychoeducation and reassurance for the patient and the family, and information to teachers may be sufficient. Recently, a behavioural treatment method, Habit Reversal Training, has been shown to be superior to supportive psychotherapy. Medication may be necessary for moderately affected individuals. In more severe cases,

the medical treatment is not simple and referral to an expert may be advisable. In general, neuroleptics are the treatment of choice for the tics. The prognosis is better than previously thought, particularly from the impairment point of view. One study has documented that parents of children with GTS have increased mental health difficulties and care giver burden when compared to control parents of patients with asthma. Literature on GTS is increasing at an enormous rate and it is important to keep up to date with recent findings. We thus thought it important to give a detailed update on GTS to bring recent research to doctors and other child and adolescent practitioners, as well as practical guidance on assessment and treatment of children and adolescents with GTS.

Introduzione

I tic sono movimenti o suoni (tic motori e fonici) generalmente brevi, rapidi, intermittenti, senza finalità. È preferibile chiamarli tic fonici piuttosto che vocali, perché non tutti i suoni anomali emessi dai pazienti sono prodotti dalle corde vocali. Molti tic hanno una comparsa improvvisa ed una durata breve (tic clonici), ma possono essere anche lenti e sostenuti e sono quindi distonici o tonici. I tic possono essere semplici (riguardano un solo gruppo di muscoli, singoli o ripetitivi) o complessi (movimenti coordinati, sequenziali, che possono somigliare ad atti motori normali, o gesti inappropriati per intensità, e tempo, e possono essere ripetitivi, stereotipati). Circa l'80% dei pazienti riferisce di avvertire prima dei tic, sensazioni localizzate di disagio, le cosiddette sensazioni premonitrici. I tic hanno un andamento fluttuante (vanno e vengono), possono essere soppressi volontariamente, sono scatenabili e persistono durante il sonno ⁵¹.

La sindrome di Gilles de la Tourette è la causa più comune di tic.

Caratteristiche diagnostiche della Sindrome di Gilles de la Tourette

Per la diagnosi di GTS è necessaria la presenza da più di un anno di tic motori multipli e di uno o più tic vocali ^{4 125}. L'età di comparsa della GTS varia tra 2 e 21 anni, con un'età media di 7 anni. La comparsa dei tic fonici avviene generalmente più tardi, molti autori ne riportano l'insorgenza attorno agli 11 anni. I tic possono essere semplici (es. ammiccamento delle palpebre) o complessi (accovacciarsi, saltare). Le sensazioni premonitrici possono essere localizzate (attorno l'area dei tic) o generalizzate (interessando un'ampia area del corpo).

I tic generalmente si manifestano prima nel capo e nella faccia. Il tic che più frequentemente si manifesta per primo è l'ammiccamento palpebrale. I tic fonici possono manifestarsi come semplici rumori: tirare su con il naso, schiarirsi la voce, singhiozzare, tossire, sbuffare. I tic fonici complessi possono essere abbaiare, imitare i rumori degli animali e riferire parole. Altre importanti caratteristiche includono l'ecolalia (ripetere frasi di altri), l'ecoprassia (ripetere

azioni di altri), la palilalia (ripetere l'ultima parola o parti di frasi dette dallo stesso individuo) e la coprolalia (emissione involontaria ed inappropriata di parolacce che spesso vengono dissimulate dal paziente); la coprolalia è rara, si manifesta solamente nel 10-15% dei pazienti generalmente attorno i 15 anni di età e non rappresenta un segno diagnostico indispensabile. Al posto di una intera parolaccia molti individui possono riferire solamente parti di una parola (Fo, Va) o cercare di mascherarla (ad es tossendo) ^{65 107 108}.

Georges Gilles de la Tourette nella sua originale descrizione includeva tic motori multipli, coprolalia, ecolalia e segni minori di incoordinazione motoria. Usando questi criteri la sindrome di GTS verrebbe diagnosticata solamente in pochi individui.

Epidemiologia, storia e prevalenza

Il primo paziente con GTS, il marchese Dampierre, fu riportato nella letteratura medica da Itard nel 1825 e poi da diversi autori nel 1850, 1851, 1885 ⁴⁵ e da Georges Edouard Albert Brutus Gilles de la Tourette che lo descrisse nel suo lavoro che comprendeva nove casi e per il quale Charcot (citato da Shapiro et al., 1978) ¹¹¹, gli attribuì l'eponimo.

La sindrome di Tourette è stata riportata in tutto il mondo. Le caratteristiche cliniche sono simili in ogni paese, dimostrando la natura biologica del disturbo. I maschi risultano affetti più frequentemente rispetto alle femmine con una ratio di 3:1.

La GTS era nel passato considerata rara, attualmente studi condotti in paesi diversi hanno documentato una prevalenza tra lo 0,46 % ed l'1,76 % per i ragazzi di età compresa tra 5-18 anni ^{48 52 56 58 61 124 128}. La GTS è molto spesso sottodiagnosticata perché non è presente coprolalia o perché la sintomatologia è lieve e non causa stress. La prevalenza tra individui con ritardo mentale e/o disturbi dell'apprendimento o autismo è molto più alta ^{6 34 60}.

Nel passato in letteratura sono stati riportati solo pochi casi, in contrasto con l'enorme numero di lavori 568 pubblicati sulla sindrome di Tourette eseguendo un Pubmed in Maggio 2006.

Ci sembra importante proporre una review della letteratura da utilizzare per la pratica clinica.

Fenomenologia, fenotipo GTS e psicopatologia

Clinicamente la GTS si può presentare con 3 diversi fenotipi:

- forma pura (nella quale sono presenti semplicemente tic);
- forma complessa (nella quale ai tic è associata ecolalia, coprolalia o palilalia);
- forma plus (nella quale ai sintomi precedentemente enumerati sono associati altri disturbi psicopatologici) ^{80 99}.

Alsobrook e Pauls ³ hanno condotto uno studio sulla fenomenologia dei tic prendendo in esame 4 fattori:

1. fattore aggressivo o fattore 1 (caratterizzato dalla presenza di aggressività, violenza, tendenza alla polemica, attacchi di rabbia, coprolalia, dare calci, comportamenti autoaggressivi, ecoprassia, saltellare);
2. fattore tic puri o fattore 2 (caratterizzato da tic motori e fonici puri, tensione dei muscoli, contrazioni (a scatto) dell'addome, delle gambe, testa, spalle, faccia, braccia, ammiccamento e rumori senza emissione di parole);
3. fattore compulsivo o fattore 3 (caratterizzato da fenomeni compulsivi che comprendono toccare gli altri e/o gli oggetti, il corpo, prendere le cose, ecolalia, palilalia, parole a caso, schiarirsi la gola e tossire);
4. fattore 4 (picchiettare con le dita e assenza di grugniti).

Questo studio ha evidenziato un'associazione del cosiddetto fattore aggressivo con la presenza di ADHD nel probando e nei genitori, un'associazione del fattore compulsivo con l'età di insorgenza della GTS nel probando e la presenza di OCD e/o ADHD fra i parenti di primo grado dello stesso. Questo lavoro è estremamente importante, evidenzia che la GTS non è una condizione univoca e che lo studio del fenotipo clinico è molto rilevante.

Uno studio condotto su 3500 pazienti provenienti da centri di tutto il mondo ha evidenziato che l'80% degli individui affetti presentano altri disturbi psicopatologici associati. Il disturbo che si presenta più frequentemente è l'ADHD, seguito da OCB e OCD (comportamento ossessivo compulsivo e disturbo ossessivo compulsivo). Questo studio ha inoltre dimostrato che gli individui che hanno altri disturbi associati in comorbilità presentano più frequentemente attacchi di rabbia, disturbi del sonno, coprolalia e comportamento autoaggressivo e che i maschi più delle femmine presentano disturbi in comorbilità ⁴¹.

Una maggiore incidenza di depressione, ansia, comportamenti autolesivi e ostilità è stata riportata in individui affetti da GTS sia nei bambini ^{92 93 14 102}, che negli adulti ⁹⁰.

Un recente studio sulla depressione in giovani di età compresa tra i 5 ed i 17 anni, affetti da GTS moderata ha evidenziato che ben 72 ragazzi presentavano depressione grave misurata con le scale CDI e Birlson. Inoltre ben il 69,4% Presentava OCB ed il 59,7% presentava ADHD. L'ADHD era maggiormente rappresentato nel gruppo di bambini più piccoli 5-12 vs. 13-17. La depressione era significativamente correlata con la gravità della sintomatologia della GTS come riportato da Elstner et al. ³⁷. Mentre il comportamento ossessivo compulsivo risultava correlato alla depressione come indicato da Eapen ³⁶.

I comportamenti ossessivi (OCB) che si manifestano nella GTS sono parte integrante del disturbo e clinicamente e statisticamente sono differenti da quelli dell'OCD puro ^{40 43}. È stato evidenziato che nei pazienti più piccoli sono os-

servabili impulsi di controllo mentre nei più grandi le ossessioni riguardano l'organizzazione e le paure di contaminazione ⁴⁰.

Inoltre se si analizzano le risposte date allo “*specially designed inventory*”, paragonando OCD e Tourette, nei pazienti affetti da Tourette si manifestano maggiormente compulsioni di conteggio, ripetere oscenità, impulsi a ferirsi da soli e ossessioni sessuali ⁴³, mentre nei pazienti con OCD sono presenti prevalentemente rituali, organizzazione della routine, ordine, toccare il corpo, ossessioni riguardanti le persone che si feriscono l'un l'altro.

Inoltre, nei pazienti con OCD puro generalmente le compulsioni sono precedute da consapevolezza.

La GTS sembra inoltre essere correlata a disturbi bipolari (DB). Vi è evidenza che OCD e DB siano correlati così come ADHD e DB ^{103 106}.

Gli autori suggeriscono che i DB osservati nella GTS siano da attribuire alla comorbidità con ADHD e DOC piuttosto che alla GTS.

Recentemente alcuni gruppi di ricerca hanno suddiviso i pazienti con GTS in sottogruppi esaminando coorti di pazienti con GTS pura e paragonandoli a bambini con GTS + ADHD, ADHD puro ed a gruppi controllo ^{116 118}.

Questi studi generalmente indicano che i bambini con GTS-puro non differiscono dai controlli nella maggior parte delle caratteristiche incluse aggressività o disturbi della condotta. Per contro, bambini con GTS + ADHD presentano rispetto ad ADHD-puri un maggiore comportamento indisciplinato. Gli studi inoltre mostrano che i ragazzi con GTS + ADHD presentano più problemi del comportamento internalizzante e scarso adattamento sociale rispetto ai bambini con GTS-puro ed ai controlli. È importante evidenziare che i ragazzi con GTS-puro non differiscono in maniera significativa dai controlli sani nella maggior parte degli aspetti comportamento sociale e aspetti esternalizzanti, ma presentano più sintomi internalizzanti. In sintesi, gli individui con GTS-puro, sembrano essere differenti da quelli con GTS+ADHD e questo chiaramente ha implicazioni sia prognostiche che per il trattamento.

Kurlan et al. ⁵⁹ hanno descritto un comportamento non osceno socialmente inappropriato (NOSI) nelle GTS che può essere associato in un terzo dei casi a difficoltà sociali ed è correlato ad impulsi di controllo, ad ossessionalità ma non ad impulsività.

Le relazioni fra psicopatologia e GTS sono complesse e varie. OCB e OCD sono geneticamente correlate alla GTS così come alcuni tipi di ADHD mentre la depressione, nella opinione degli autori, è di origine multifattoriale. Il pensiero degli autori sulle relazioni tra GTS e le altre psicopatologie eterogenee è stato ampiamente discusso altrove ¹⁰³ ed è riportato nella Tabella I.

Tab. I. Relazioni suggerite tra GTS e psicopatologia.

-
1. Generalmente si presenta come parte integrante e geneticamente correlata a GTS-OCB/OCD.
 2. Frequente nella GTS e geneticamente legate in alcuni casi ad ADHD.
 3. Multifattoriale – Depressione.
 4. Disturbi bipolari – possibilmente dovuti a comorbilità con OCD e ADHD, piuttosto che GTS per sé.
 5. Secondarie ai farmaci: disforia, ansietà, disturbi cognitivi, fobia scolare.
 6. Non frequenti, associazione casuale –eg. Schizofrenia.
 7. Relazione non conosciuta e necessita maggiore ricerca – Disturbi dello spettro autistico, attacchi di rabbia, disturbi dell'apprendimento, ritardo mentale, anoressia nervosa.
 8. Nessuna relazione: Huntington, Parkinson, Wilson.
-

Adattata da Robertson 2003, 2004, 2005.

Altre caratteristiche cliniche

Molti genitori di bambini con GTS riferiscono disturbi del linguaggio ed altre difficoltà. Studi recenti ^{23 68 127} hanno evidenziato rispettivamente disorganizzazione del linguaggio e della concretezza, scarse abilità nella formulazione delle parole attribuendoli ad anomalie in sede prefrontale.

Balbuie è stata riportata da Van Borsel et al. ¹²⁷ in 3 casi mentre De Nil et al. ²³ su 69 bambini con GTS non hanno riscontrato differenze significative nella disfluenza tra bambini affetti e controlli sani.

Rari tic associati al vomito in GTS sono stati descritti da Rickards e Robertson ⁸⁹.

Sono stati inoltre descritti comportamenti indotti da stimoli ²⁹, disturbi alimentari in pazienti con GTS e sindrome di Ganser ⁸⁸.

Accudimento

Questo aspetto è stato studiato da Cooper et al. ¹⁸ utilizzando un questionario per la salute mentale, il General Health Questionnaire (GHQ-28), ed uno per valutare il carico dei genitori, il Child and Adolescent Impact Assessment, paragonando genitori di pazienti con GTS e genitori di pazienti con asma. I risultati hanno evidenziato che il 77% di genitori GTS presentava patologie al GHQ-28, mentre solo il 35% dei genitori di bambini con asma presentava tali patologie.

Inoltre la regressione statistica indicava che la diagnosi costituiva l'unico fattore predittivo per la presenza di casi patologici al questionario per la salute mentale.

È stato inoltre documentato che adulti con GTS presentano una qualità di vita peggiore se alla GTS si associano altre psicopatologie³⁷, è quindi importante valutare e trattare le persone giovani con Tourette in maniera corretta, per prevenire una scarsa qualità di vita e per migliorare la prognosi.

Valutazione di un bambino ed adolescente con Sindrome di Gilles de la Tourette

Per diagnosticare la GTS è importante raccogliere un'accurata storia personale e familiare, eseguire l'esame obiettivo e neurologico e valutare lo stato mentale.

Si possono utilizzare numerose interviste standardizzate e scale come ad esempio:

- National Hospital Interview Schedule (NHIS)⁹⁷
- Diagnostic Confidence Index (DCI)⁹⁸
- Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)⁶²
- MOVES Scale for Tourette's Syndrome⁴²
- TS videotaped scale⁴⁶
- Tourette Syndrome Severity Scale (TSSS)^{112 113}.

Queste strumenti sono utili per una corretta diagnosi, permettono di rilevare accuratamente i sintomi, di misurare la gravità della GTS e danno una misura della affidabilità diagnostica.

Tuttavia sarebbe auspicabile il loro utilizzo da parte di medici che hanno avuto uno specifico tirocinio.

Teorie eziologiche

Le teorie eziologiche sulla GTS sono numerose ed includono (1) influenze genetiche, (2) infezioni e (3) sofferenza pre e/o perinatali.

Nel passato l'eziologia della GTS era considerata di natura psicologica o anche psicoanalitica^{38 69 70}, ma negli anni '80 e '90 furono riportate famiglie⁹⁴ con numerosi pazienti affetti, suggerendo la natura familiare del disturbo.

La natura familiare della GTS e dei disturbi cronici multipli da tic (CMT) è stata documentata attraverso studi sui gemelli. Gli studi sui gemelli affetti da GTS, CMT, OCD evidenziavano infatti una percentuale significativa di concordanza tra gemelli monozigoti (MZ) paragonati a quelli dizigoti (DZ) e suggerivano, inoltre, il contributo di altri fattori.

L'ipotesi che un singolo locus genico maggiore potesse essere responsabile del pattern trasmissivo osservato in famiglie di individui affetti da GTS veniva supportata dall'analisi di segregazione. Questi dati erano compatibili con un modello di tipo autosomico dominante^{20 28}.

Gli studi più recenti forniscono invece l'evidenza del coinvolgimento di più loci maggiori e di un tipo di ereditarietà più complesso⁸³. Nei pazienti con GTS

vi può essere eredità di tipo bilineare ⁵⁸, imprinting genomico ³³, e generalmente cromosomi normali ⁹⁶.

In una famiglia affetta da GTS il disturbo ossessivo compulsivo può essere parte del quadro clinico della Tourette oppure rappresentare una diversa espressione fenotipica negli individui di sesso femminile ^{28 81}.

Pauls et al. ⁸³ hanno riportato che la frequenza dell'OCD tra familiari di primo grado (PPG) era più elevata nelle famiglie di probandi affetti da Tourette + OCD e Tourette senza OCD paragonati alla popolazione generale e ad i familiari di pazienti adottati.

Inoltre l'esordio precoce dell'OCD è generalmente segno di familiarità ^{8 27}.

Hemmings et al. ⁴⁷ inoltre hanno riportato un'associazione genetica tra l'insorgenza precoce dell'OCD e recettori della dopamina di tipo 4 (DRD4), suggerendo un ruolo del disturbo dopaminergico nello sviluppo dell'OCD ad esordio precoce. Mentre nell'OCD ad insorgenza più tardiva sembra essere implicato il sistema serotoninergico.

Nonostante il modello ereditario non sia semplice, è chiaro che la GTS è una sindrome su base genetica e che alcuni individui con GTS, DCT e/o DOC presentano espressioni diverse dello stesso fattore di suscettibilità genetica. Recentemente i polimorfismi dei recettori D2 della dopamina sono stati associati alla GTS in alcuni individui ⁶⁷. Il consorzio Internazionale per la ricerca genetica sulla Sindrome di Tourette ¹²⁰ usando l'analisi di coppie di fratelli, ha intrapreso la prima scannerizzazione genomica per la GTS. Altri 4 studi sul genoma hanno evidenziato le regioni interessate sui cromosomi 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 17, 18, 19 e che i geni DRD4 e MOA-A possono dare un aumento di rischio a manifestare la GTS ^{7 106}, ma nessuno dei risultati è stato ancora replicato ^{19 21 25}.

Più recentemente Abelson et al. ¹ hanno riportato l'associazione delle GTS con il gene SLITRK1 sul cromosoma 13q31.1 ma solamente in un piccolo gruppo di individui con GTS. Questo tuttavia è un dato importante perché rappresenta la prima indicazione di un gene responsabile di GTS.

Sembra inoltre chiaro che GTS e OCD sono correlate geneticamente, mentre vi è un dibattito aperto sulla correlazione genetica GTS-ADHD ^{31 82}.

Altre ipotesi eziologiche stanno assumendo via via maggiore rilevanza quali le infezioni e la sofferenza perinatale. Sweedo ¹¹⁹ nel 1998 descrisse un gruppo di 50 bambini con OCD e tic raggruppati sotto l'acronimo Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal group A beta-haemolytic streptococcal-GABHS- infections (PANDAS).

I criteri diagnostici per le PANDAS includono: presenza di OCD e/o tic, esordio della sintomatologia prima della pubertà (generalmente acuto, drammatico), associazione con le infezioni da GABHS, decorso episodico dei sintomi ed anomalie neurologiche. Il decorso è spesso associato a labilità emozionale,

ansia di separazione, incubi notturni, rituali di addormentamento, deficit cognitivi, comportamento oppositivo e iperattività.

Altri gruppi di ricerca più recentemente hanno riscontrato evidenze di infezioni da GABHS in alcuni pazienti con GTS, documentando che alcuni presentavano un aumento degli anticorpi antinuclei della base (AANB) su casi clinici ¹¹, su studi di coorte ⁷⁷ e studi controllati ^{13 15 57 74-77 91}. La maggior parte dei ricercatori hanno trovato dati a supporto del ruolo delle GABHS e dei processi autoimmuni rivolti ai gangli della base in un sottogruppo di pazienti affetti da GTS. È stato tuttavia suggerito che ulteriori ricerche sono necessarie per chiarire la fenomenologia associata con GTS ⁸⁵. La maggior parte degli studi (8 pubblicati ad oggi) hanno indicato un ruolo delle infezioni GABHS nella GTS, ma c'è una voce dissenziente dal laboratorio di Singer et al. ¹¹⁴.

Martino et al. ⁷² hanno misurato le molecole di adesione solubile in pazienti con GTS confrontandoli con controlli sani. I risultati mostravano che le molecole erano significativamente più elevate nei bambini e negli adulti con GTS, suggerendo un ruolo delle molecole di adesione e dell'infiammazione sistemica nella GTS ⁷².

Chiaramente streptococco ed infezioni non causano la GTS, ma un individuo può ereditare la suscettibilità a manifestare GTS che può essere scatenata da alcune infezioni incluse le infezioni da GABHS.

Leckman et al. ⁶⁶ hanno riportato un aumentato livello di interleukina-12 e fattore alpha di necrosi dei tumori in pazienti affetti da GTS e OCD. Tutti e due questi markers erano inoltre aumentati durante i periodi di esacerbazione dei sintomi, gli autori suggeriscono che studi longitudinali in bambini con disturbi neuropsichiatrici dovrebbero includere la valutazione delle T-cell e "innate".

Leckman ⁶³ ha dimostrato che lo stress materno in gravidanza, la nausea e/o il vomito durante il primo trimestre erano fattori di rischio per sviluppare disturbi da tic. Altri studi mostravano che nella storia dei bambini con GTS ⁶⁵, era riportato più frequentemente un basso peso ed un basso punteggio di APGAR.

L'eziologia della GTS è molto più complessa di quanto si pensava in passato, con meccanismi genetici alla base, fenomeni infettivi e complicanze pre e perinatali. Per questo motivo è molto importante la definizione del fenotipo.

Recenti ricerche indicanti patologia cerebrale e dei gangli della base

Da un punto di vista fenomenologico, Stern ¹¹⁷ ha dimostrato che i tic motori semplici sono associati ad un disturbo della corteccia sensomotoria. Mentre i tic fonici o la coprolalia come riportato da uno studio di neuroanatomia funzionale con tecniche combinate di PET (tomografia ad emissione di positroni) e tecniche audio sincronizzate di videoregistrazione dei tic ¹¹⁷ sono associati ad attività in regione pre e postrolandica, insula, caudato, talamo e cervelletto. Sul-

la base di questi dati si può ipotizzare che tic differenti possono avere alla base meccanismi biologici differenti.

Peterson et al.⁸⁶ hanno dimostrato studiando il volume del nucleo caudato che questo è significativamente più piccolo nei bambini e negli adulti con GTS, mentre il volume del nucleo lenticolare è ridotto sia in adulti con GTS e che nei bambini GTS e OCD.

Anche Bloch et al.¹⁰ hanno dimostrato che i volumi del nucleo caudato sono correlati in maniera significativa ed inversamente proporzionale alla gravità della sintomatologia ticcosa e dell'OCD. È stato inoltre suggerito che, nei ragazzi, il volume del caudato potrebbe inoltre essere predittivo della gravità della GTS.

Lo stesso gruppo⁵³ in uno studio postmortem sui tessuti dei gangli della base di individui con GTS e controlli ha dimostrato che nel globus pallidus pars interna (GPi) vi è un numero aumentato di neuroni. Un numero di neuroni diminuito è stato invece trovato nel globus pallidus parte esterna e nel nucleo caudato. Un aumentato numero di neuroni del GPi positivi per la parvalbumina, proteina legante il calcio, era presente nei tessuti provenienti da soggetti con GTS, mentre una bassa densità di neuroni positivi nella parvalbumina è stata trovata nel caudato e nel putamen di individui con GTS. Gli autori suggerivano che questo cambiamento poteva essere causato da un difetto di sviluppo nella migrazione tangenziale di alcuni neuroni GABAergici⁵³.

Esami raccomandati nella pratica quotidiana

Non esistono esami specifici per la diagnosi. È tuttavia necessario escludere la malattia di Wilson, eseguendo il dosaggio del rame e della ceruloplasmina, ed eseguire l'esame emocromocitometrico con formula e l'esame neurologico per escludere eventuale neuroacantocitosi. Gli esami neuroradiologici (TAC, RMN, MRI, SPET, PET) non sono utili sui singoli pazienti. Nel caso ci troviamo di fronte ad una presentazione clinica della GTS non tipica può essere utile eseguire MRI, TAC per escludere altre patologie. L'elettroencefalogramma mostra anomalie minori non specifiche, può essere utile solo se clinicamente si sospetta un'epilessia.

Una valutazione neuropsicologica è utile per avere un QI di base o per evidenziare eventuali deficit di integrazione visuomotori che sono stati descritti nelle GTS^{105 108}.

Infine, sarebbe auspicabile che la presa in carico dei pazienti sia effettuata da neuropsichiatri infantili esperti nella GTS.

Prognosi dei pazienti con Sindrome di Gilles de la Tourette

Secondo Leckman et al.⁶⁴ la GTS ha una prognosi migliore rispetto a quanto ritenuto in passato. L'esordio avviene generalmente all'età di 5-6 anni,

la sintomatologia presenta un peggioramento all'età di circa 10 anni, ma tuttavia in circa la metà dei pazienti i sintomi scompaiono prima dei 18 anni di età.

Questa analisi corrisponde ai dati riportati da Coffey et al.¹⁷, i quali nel loro studio hanno rilevato che sintomi di moderata entità sono presenti in circa il 30% dei pazienti mentre il restante 70% presenta sintomi lievi.

Al follow-up a distanza di 2 anni l'82% dei pazienti presentava ancora tic mentre il 14% presentava un quadro clinico di sindrome di Tourette associato a grave difficoltà.

La GTS è un disturbo persistente nel quale vi è tuttavia una dissociazione tra persistenza dei tic e disfunzione ad essi associata¹⁷.

Gli Autori suggeriscono che il quadro clinico dei pazienti adulti affetti da Tourette è differente dal quadro clinico presentato dai bambini, anche se l'esordio della sindrome è avvenuto nell'infanzia. A questo proposito Eapen et al.³⁵ suggeriscono che l'esordio in età infantile della GTS o dei tic cronici rispetto a quello in età adulta abbia alla base eziologie diverse così come sono diverse la fenomenologia, il trattamento e la prognosi.

Trattamento dei ragazzi con Sindrome di Gilles de la Tourette

Per una completa rassegna della complessità del trattamento dei pazienti con GTS, il lettore è rinviato a Robertson⁹⁹ e Singer¹¹⁵. Per il trattamento possono essere utilizzati metodi di tipo comportamentale. Questi possono essere utilizzati in associazione ai farmaci. Uno dei metodi che recentemente è stato dimostrato essere il più efficace tra le terapie supportive è l'*Habit Reversal Training* (HRT)^{24 125}.

L'HRT è un training alla consapevolezza, automonitoraggio, rilassamento e tecniche di gestione dell'emergenza. Negli studi di Wilhelm¹²⁵ e Deckerbach²⁴ i pazienti vennero trattati o con HRT o con psicoterapia supportata. I primi mostravano un miglioramento nella qualità di vita e del funzionamento psicosociale. Gilman et al.⁴⁴, utilizzando l'HRT in ragazzi in ambito scolastico, hanno ottenuto anch'essi un miglioramento, dimostrando che riduce la manifestazione dei tic in classe. Questi dati su HRT sono incoraggianti soprattutto nei ragazzi e possono ridurre la necessità di utilizzare i farmaci con tutti gli effetti collaterali che questo comporta.

Robertson^{99 100 104 106 108} ha esaminato il problema del trattamento farmacologico, quest'ultimo è spesso necessario per il trattamento dei tic e dei disturbi psicopatologici nei pazienti con GTS. Trials in doppio cieco hanno dimostrato che i neurolettici tipici come aloperidolo, pimozide, sulpiride e tiapride hanno tutti un effetto molto superiore al placebo. In pratica, tutti questi farmaci sono utili e funzionano nel trattamento dei tic. È inoltre importante sottolineare che i dosaggi che si utilizzano per la GTS sono molto più bassi se si paragona-

no alle dosi che si utilizzano per la schizofrenia. Mentre 0,5-3 mg al giorno di aloperidolo possono essere sufficienti in pazienti GTS, nei pazienti adulti con schizofrenia grave o mania sono necessari almeno 30 mg al giorno, con maggiori rischi di presentare effetti collaterali quali sedazione, disforia, depressione, astenia, fobia sociale, ecc.⁹⁹.

Sono inoltre efficaci la tetrabenazina, la clonidina e la guanfacina. Queste ultime possono essere utilizzate sia per i tic che per controllare impulsività e l'ADHD.

Nel caso si utilizzano questi farmaci è consigliabile eseguire un ECG di base, un monitoraggio regolare del polso e della pressione. La dose di clonidina iniziale è di 27 mg da aumentare fino a 150 mg al giorno^{99 108}.

Nelle forme depressive associate a GTS vanno utilizzati principalmente SSRI (inibitori selettivi del Re-uptake della serotonina) a dosaggio standard (es: fluoxetina 20 mg), mentre nel DOC il dosaggio che va utilizzato è più alto (es.: 40-50 mg)³².

Esistono le linee guida per il trattamento del disturbo depressivo nei giovani sia in Italia (linee guida SINPIA) che in Gran Bretagna (UK Guidelines 2005) che raccomandano rispettivamente l'uso della fluoxetina e l'uso della fluoxetina e sertralina per il trattamento.

Kastelic et al.⁵⁴ hanno commentato l'uso degli SSRI in letteratura con consigli e commenti.

La clomipramina (un antidepressivo triciclico) può essere inoltre utile nell'OCD o nell'OCB, ma ha più effetti collaterali degli SSRI e una overdose può essere pericolosa. Nell'OCD/OCB che si presenta nei pazienti con GTS è utile associare una piccola dose di neurolettico che ha l'effetto di aumentare l'azione.

Nel caso di tic fonici molto gravi o di coprolalia è stata utilizzata soprattutto negli adulti con una buona risposta terapeutica l'iniezione di tossina botulinica nelle corde vocali^{87 123}. Più recentemente nei casi più gravi di GTS adulti è stata utilizzata la Deep Brain Stimulation (DBS)^{26 39 49}. Questo tipo di trattamento attualmente non è consigliabile nei ragazzi. Robertson^{101 106 108} ha riportato il dato che la risposta ai neurolettici in ciascun individuo è idiosincrasica. Un individuo può rispondere ad un particolare neurolettico, ma non ad un altro. E se un paziente che risponde bene ad un neurolettico per qualunque ragione sospende il trattamento, può non esserci risposta terapeutica quando questo farmaco viene utilizzato una seconda volta.

Recentemente è stato dimostrato che i nuovi antipsicotici atipici possono essere utili nel trattamento dei pazienti con GTS ed essi presentano un profilo di effetti collaterali differente dai neurolettici tradizionali. I principali effetti collaterali sono l'incremento ponderale, in alcuni individui, le manifestazioni di dia-

bete. Nei pazienti che ricevono gli atipici può essere utile controllare la glicemia a digiuno, soprattutto quando vi è un aumento ponderale.

Gli "atipici" usati con successo nel trattamento dei pazienti con GTS includono risperidone, olanzepina, quetiapina¹⁰⁸. Più recentemente è stato usato lo ziprasidone, per il quale è stato riportato un caso di morte improvvisa¹¹⁰. Blair et al.⁹ suggeriscono quando si usa lo ziprasidone di effettuare un monitoraggio ECG perché sono stati documentati aumento delle pulsazioni ed aumento dell'intervallo PR e QTC. Recentemente è stato inoltre utilizzato l'aripiprazolo, del quale sono stati descritti pochi effetti collaterali^{22 50 55 78}. I pazienti trattati con neurolettici possono avere un aumento dei livelli di prolattina, i quali in alcuni casi richiedono la sospensione per alcuni periodi dei farmaci. Recentemente è stato evidenziato che la quetiapina non dà aumento della prolattina, e può essere impiegata utilmente nel trattamento della GTS. Altri farmaci utilizzati con successo includono la metoclopramide⁷⁹, la pergolide¹⁶, l'ondansetron¹²² e il levitiracetam⁵.

I pazienti sempre più spesso chiedono informazioni sui trattamenti complementari o alternativi nelle GTS.

Mantel et al.⁷¹ hanno condotto uno studio nella Sezione di New York dell'Associazione sulla Sindrome di Tourette sull'uso della medicina alternativa, somministrando un questionario al quale hanno risposto 1/5 degli individui. Circa l'87% degli intervistati ha dichiarato di utilizzare trattamenti complementari con qualche risultato. Tali dati andrebbero studiati con maggiore attenzione.

Robertson¹⁰⁹ ha recentemente analizzato la relazione tra GTS ed ADHD suggerendo che quando un paziente presenta GTS + ADHD, il clinico dovrebbe prima valutare quali sono i sintomi più invalidanti e tentare di mirare il trattamento verso questi sintomi. È importante condurre una valutazione completa per assicurarsi che i ragazzi abbiano realmente GTS e ADHD, infatti, alcuni ragazzi affetti da GTS sono così agitati per i tic, e così concentrati sul loro controllo da sembrare distratti. Specifici suggerimenti riguardano le opzioni di trattamento:

- I Se l'ADHD e tic pongono uguali difficoltà, il trattamento di prima scelta è la clonidina, che può essere d'aiuto, sia per i tic che per l'ADHD e il sonno.
- II Se l'ADHD rappresenta il problema maggiore, gli stimolanti possono rappresentare la prima scelta terapeutica (es. metilfenidato).
- III La seconda scelta potrebbe essere utilizzare stimolanti in combinazione con clonidina. In prima istanza vanno utilizzate le formulazioni ad azione pronta del metilfenidato. Se queste ultime sono efficaci, le formulazioni a lento rilascio sono consigliabili per facilitare la somministrazione.
- IV Gli stimolanti possono inoltre essere dati insieme ai neurolettici, partico-

larmente se c'è un aumento dei tic. Alcuni neurolettici inoltre migliorano i disturbi del sonno.

- V L'Atomoxetina può essere utile nel trattamento dell'ADHD associato a GTS, anche se sono stati riportati casi nei quali è stato osservato un grave aumento dei tic.
- VI La melatonina può essere utile sia da sola, che in combinazione con altri farmaci, se i disturbi del sonno persistono.

Altri farmaci possono essere utili, ma non sono stati ancora studiati nell'associazione ADHD e GTS ¹⁰⁹.

Come detto prima, la clonidina è stata utilizzata sia nel trattamento della GTS che dell'ADHD, e certamente può essere efficace nel trattamento di pazienti con GTS + ADHD. Vi è una buona evidenza riguardo l'efficacia e la sicurezza dell'associazione di stimolanti e clonidina. In un trial a doppio cieco condotto su 130 bambini con ADHD e disturbo da tic trattati con clonidina, o con metilfenidato, o clonidina + metilfenidato e placebo condotto dal Tourette's Syndrome Study Group ¹²⁰ 2002, i maggiori benefici erano osservabili dalla combinazione di clonidina e metilfenidato paragonato al placebo. Inoltre i soggetti che presentavano un peggioramento dei tic erano in proporzione lo stesso numero sia nel gruppo trattato con metilfenidato che in quello che riceveva clonidina o placebo.

L'atomoxetina infine è un agente relativamente nuovo per il trattamento dell'ADHD ¹² ⁷³ e in uno studio controllato a doppio cieco su pazienti con GTS e ADHD ² è stato evidenziato che l'atomoxetina riduceva i sintomi dell'ADHD ed anche i tic. Questo rappresenta una prospettiva terapeutica incoraggiante per i ragazzi con GTS e ADHD.

Conclusioni

La GTS è una sindrome frequente e di natura genetica nella quale la presenza di OCB/OCD caratterizzano un fenotipo clinico che può corrispondere a un genotipo peculiare. I disturbi psicopatologici sono comuni ed includono un'ampia varietà di disturbi. Alcuni sono parte integrante della GTS (es OCD/OCB), mentre altri disturbi psicopatologici (es. BAD) possono essere dovuti a condizioni di comorbidità (es. ADHD, CD, OCD) piuttosto che GTS per sé.

Il trattamento dovrebbe essere modulato sui sintomi, ed è importante sia per alleviare la sofferenza sia per migliorare la prognosi dei tic, dei disturbi psicopatologici e del funzionamento sociale.

Nuovi tipi di trattamento dovrebbero esplorare non solo l'efficacia, ma anche avere un profilo più basso di effetti collaterali.

Riassunto

La sindrome di Gilles de la Tourette (GTS) è caratterizzata da tic motori multipli e da uno o più tic vocali. Nel passato la GTS era ritenuta rara, studi più recenti suggeriscono che invece la prevalenza della sindrome è dell'1% in età compresa tra i 5 ed i 18 anni. Nell'80% dei casi la GTS può essere associata ad altri disturbi psicopatologici. Più frequentemente si trovano in associazione la sindrome da deficit di attenzione con iperattività (ADHD), il comportamento ossessivo compulsivo (OCB), il disturbo ossessivo compulsivo (OCD), la depressione, l'ansia, ed i disturbi del comportamento quali il disturbo oppositivo provocatorio e i disturbi della condotta.

La GTS è un disturbo ereditario, ma il meccanismo genetico che sta alla base non è ancora noto. Un ruolo importante nell'eziologia della GTS è rivestito anche da altre cause, quali fattori immunologici, infezioni, complicanze pre e perinatali.

Il paziente affetto da GTS va valutato in maniera completa ed il trattamento ideale dovrebbe essere multidisciplinare. Nei casi lievi può essere sufficiente l'informazione al paziente, alla famiglia e agli insegnanti. Nei casi più gravi è necessario il trattamento farmacologico. Quest'ultimo non è semplice ed è opportuno che sia condotto da neuropsichiatri esperti in questo disturbo. I farmaci di prima scelta per i tic sono generalmente i neurolettici.

La letteratura sulla GTS ha avuto recentemente un enorme incremento; per questo motivo riteniamo utile fare un quadro aggiornato della GTS, riportando linee guida pratiche per la diagnosi ed il trattamento di bambini ed adolescenti con GTS.

Bibliografia

- 1 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.
- 2 Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW, et al. *Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders*. Neurology 2005;65:1941-9.
- 3 Alsobrook JP 2nd, Pauls DL. *A factor analysis of tic symptoms in Gilles de la Tourette's syndrome*. Am J Psychiatr 2002;159:291-6.
- 4 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed-Text revised (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Press 2000.
- 5 Awaad Y, Michon AM, Minarik S. *Use of levetiracetam to treat tics in children and adolescents with Tourette syndrome*. Mov Disord 2005;20:714-8.
- 6 Baron-Cohen S, Scahill VL, Izaguirre J, Hornsey H, Robertson MM. *The prevalence of Gilles de la Tourette syndrome in children and adolescents with autism: a large scale study*. Psychol Med 1999;29:1151-9.
- 7 Barr CL, Wigg KG, Sandor P. *Catechol-O-methyltransferase and Gilles de la Tourette syndrome*. Mol Psychiatr 1999;4:492-5.
- 8 Bellodi L, Sciuto G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E. *Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder*. Psychiatr Res 1992;42:111-20.
- 9 Blair J, Scahill L, State M, Martin A. *Electrocardiographic changes in children and adolescents treated with ziprasidone: a prospective study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatr 2005;44:73-9.

- ¹⁰ Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, Peterson BS. *Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome*. *Neurology* 2005;65:1253-8.
- ¹¹ Brynska A, Wolanczyk T. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). A report of two cases*. *Psychiat Polska* 2004;38:105-23.
- ¹² Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Zuddas A, Becker K, Fagan J, et al. *Atomoxetine International Study Group. A prospective, multicenter, open-label assessment of atomoxetine in non-North American children and adolescents with ADHD*. *Eur Child Adolesc Psychiat* 2004;13:249-57.
- ¹³ Cardona F, Orefici G. *Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population*. *J Pediatr* 2001;138:71-5.
- ¹⁴ Carter AS, O'Donnell DA, Schultz RT, Scahill L, Leckman JF, Pauls DL. *Social and emotional adjustment in children affected with Gilles de la Tourette's syndrome: associations with ADHD and family functioning. Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. *J Child Psychol Psychiat* 2000;41:215-23.
- ¹⁵ Church AJ, Dale RC, Lees AJ, Giovannoni G, Robertson MM. *Tourette's Syndrome: A cross sectional study to examine the PANDAS hypothesis*. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2003;74:602-7.
- ¹⁶ Cianchetti C, Fratta A, Pisano T, Minafra L. *Pergolide improvement in neuroleptic-resistant Tourette cases: various mechanisms causing tics*. *Neurol Sci* 2005;26:137-9.
- ¹⁷ Coffey BJ, Biederman J, Geller D, Frazier J, Spencer T, Doyle RR, et al. *Examining Tic persistence and Tic-associated impairment in Tourette's Disorder: findings from a naturalistic follow-up study*. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:776-80.
- ¹⁸ Cooper C, Robertson MM, Livingstone G. *Parental Stress and Burden in parents of children with Gilles de la Tourette Syndrome (TS) compared with parents of children with asthma*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 2003;42:1370-5.
- ¹⁹ Cuker A, State MV, King RA, Davis N, Ward DC. *Candidate locus for Gilles de la Tourette syndrome/obsessive compulsive disorder/chronic tic disorder at 18q22*. *Am J Med Genet A* 2004;130:37-9.
- ²⁰ Curtis D, Robertson MM, Gurling H. *Autosomal dominant gene transmission in a large kindred with Gilles de la Tourette syndrome*. *Br J Psychiat* 1992;160:845-9.
- ²¹ Curtis D, Brett P, Dearlove AM, McQuillin A, Kalsi G, Robertson MM, et al. *Genome scan of Tourette Syndrome in a single large pedigree shows some support for linkage to regions of chromosomes 5, 10 & 13*. *Psychiat Genet* 2004;14:83-7.
- ²² Davies L, Stern JS, Agrawal N, Robertson MM. *The successful use of aripiprazole in two patients with Tourette's syndrome, refractory to treatment with other neuroleptics and Habit Reversal Training*. *Human Psychopharm* (in press).
- ²³ De Nil LF, Sasisekaran J, Van Lieshout PH, Sandor P. *Speech disfluencies in individuals with Tourette syndrome*. *J Psychosom Res* 2005;58:97-102.
- ²⁴ Deckersbach T, Rauch S, Buhlmann U, Wilhelm S. *Habit reversal versus supportive psychotherapy in Tourette's disorder: A randomized controlled trial and predictors of treatment response*. *Behav Res Ther* 2006;44:1079-90.
- ²⁵ Diaz-Anzaldúa A, Joobar R, Riviere JB, Dion Y, Lesperance P, Richer F, et al. *Tourette syndrome and dopaminergic genes: a family-based association study in the French Canadian founder population*. *Mol Psychiat* 2004;9:272-7.
- ²⁶ Diederich NJ, Kalteis K, Stamenkovic M, Pieri V, Alesch F. *Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: a case report*. *Mov Disord* 2005;20:1496-9.
- ²⁷ do Rosario-Campos MC, Leckman JF, Curi M, Quatrano S, Katsovitch L, Pauls DL, et al. *A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;136:92-7.
- ²⁸ Eapen V, Pauls DL, Robertson MM. *Evidence for autosomal dominant transmission in Gilles de la Tourette Syndrome – United Kingdom cohort study*. *Br J Psychiat* 1993;162:593-6.
- ²⁹ Eapen V, Moriarty J, Robertson MM. *Stimulus induced behaviours in Tourette's syndrome*. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1994;57:853-5.
- ³⁰ Eapen V, Robertson MM. *All that tics may not be Tourette's*. *Br J Psychiat* 1994;164:708.
- ³¹ Eapen V, Robertson MM. *Gilles de la Tourette Syndrome and attention deficit disorder – no evidence for a genetic relationship*. *J Neuropsychol Behav Neurol* 1996;9:192-6.

- ³² Eapen V, Trimble MR, Robertson MM. *The use of fluoxetine in Gilles de la Tourette Syndrome and obsessive compulsive behaviours: preliminary clinical experience*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr 1996;20:737-43.
- ³³ Eapen V, O'Niell J, Gurling HMD, Robertson MM. *Sex of parent transmission effect in Tourette's syndrome: evidence for earlier age at onset in maternally transmitted cases suggests a genomic imprinting effect*. Neurology 1997;48:934-7.
- ³⁴ Eapen V, Robertson MM, Zeitlin H, Kurlan R. *Gilles de la Tourette's Syndrome in special education*. J Neurol 1997;244:378-82.
- ³⁵ Eapen V, Lees AJ, Trimble MR, Robertson MM. *Adult onset tic disorders*. Mov Disord 2002;17:735-40.
- ³⁶ Eapen V, Fox-Hiley P, Banerjee S, Robertson MM. *Clinical features and associated psychopathology in a Tourette Syndrome cohort*. Acta Neurol Scand 2004;109:255-60.
- ³⁷ Elstner K, Selai CE, Trimble MR, Robertson MM. *Quality of Life (QOL) of patients with Gilles de la Tourette's syndrome*. Acta Psychiatr Scand 2001;103:52-9.
- ³⁸ Ferenzi S. *Psychoanalytic observations on tic*. Int J Psychoanal 1921;2:1-30.
- ³⁹ Flaherty AW, Williams ZM, Amirnovin R, Kasper E, Rauch SL, Cosgrove GR, et al. *Deep brain stimulation of the anterior internal capsule for the treatment of Tourette syndrome: technical case report*. Neurosurg 2005;57(4 Suppl):E403; discussion E403.
- ⁴⁰ Frankel M, Cummings JL, Robertson MM, Trimble MR, Hill MA, Benson DF. *Obsessions and compulsions in the Gilles de la Tourette syndrome*. Neurology 1986;36:378-82.
- ⁴¹ Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbashan J, Robertson MM, Sandor P. *An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries*. Dev Med Child Neurol 2000;42:436-47.
- ⁴² Gaffney GR, Sieg KG, Hellings JC. *The MOVES: A self-rating scale for Tourette's Syndrome*. J Child Adolesc Psychopharmacol 1994;4:269-80.
- ⁴³ George MS, Trimble MR, Ring HA, Sallee FR, Robertson MM. *Obsessions in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) with and without Gilles de la Tourette Syndrome (GTS)*. Am J Psychiatr 1993;150:93-7.
- ⁴⁴ Gilman R, Connor N, Haney M. *A school-based application of modified habit reversal for Tourette syndrome via a translator: a case study*. Behav Modif 2005;29:823-38.
- ⁴⁵ Goetz CG, Klawans HL. *Gilles de la Tourette on Tourette Syndrome*. In: Friedhoff AJ, Chase TN, eds. *Advances in Neurology*. Vol. 35. New York: Raven Press 1982, pp. 1-16.
- ⁴⁶ Goetz CG, Tanner CM, Wilson RS, Shannon KM. *A rating scale for Gilles de la Tourette's syndrome: description, reliability, and validity data*. Neurology 1987;37:1542-4.
- ⁴⁷ Hemmings SM, Kinnear CJ, Lochner C, Niehaus DJ, Knowles JA, Mollman-Smook JC, et al. *Early-versus late-onset obsessive-compulsive disorder: investigating genetic and clinical correlates*. Psychiat Res 2004;128:175-82.
- ⁴⁸ Hornsey H, Banerjee S, Zeitlin H, Robertson MM. *The prevalence of Tourette syndrome in young people in mainstream schools*. J Child Psychol Psychiatr 2001;42:1035-9.
- ⁴⁹ Houeto JL, Karachi C, Mallet L, Pillon B, Yelnik J, Mesnage V, et al. *Tourette's syndrome and deep brain stimulation*. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2005;76:992-5.
- ⁵⁰ Hounie A, De Mathis A, Sampaio AS, Mercadante MT. *Aripiprazole and Tourette syndrome*. Rev Bras Psiquiatr 2004;26:213.
- ⁵¹ Jankovic J. *Phenomenology and Classification of Tics*. In: Jankovic J, ed. *Tourette Syndrome*. Neurologic Clinics. Vol. 15. Philadelphia: WH Saunders Company 1997, pp. 267-75.
- ⁵² Kadesjo B, Gillberg C. *Tourette's disorder: epidemiology and comorbidity in primary school children*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatr 2000;39:548-55.
- ⁵³ Kalanithi PS, Zheng W, Kataoka Y, DiFiglia M, Grantz H, Saper CB, et al. *Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome*. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:13307-12.
- ⁵⁴ Kastelic EA, Labellarte MJ, Riddle MA. *Selective serotonin reuptake inhibitors for children and adolescents*. Curr Psychiatr Rep 2000;2:117-23.
- ⁵⁵ Kastrop A, Schlotter W, Plewnia C, Bartels M. *Treatment of tics in tourette syndrome with aripiprazole*. J Clin Psychopharmacol 2005;25:94-6.

- ⁵⁶ Khalifa N, von Knorring AL. *Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a Swedish school population*. Dev Med Child Neurol 2003;45:315-9.
- ⁵⁷ Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. *Antineuronal antibodies in movement disorders*. Pediatrics 1993;92:39-43.
- ⁵⁸ Kurlan R, Eapen V, Stern J, McDermott MP, Robertson MM. *Bilineal transmission in Tourette's Syndrome families*. Neurology 1994;44:2336-42.
- ⁵⁹ Kurlan R, Daragjati C, Como P, McDermott MP, Beach J, Dimitsopoulos T, et al. *Non-obscene complex socially inappropriate behavior in Tourette's syndrome*. J Neuropsychiat Clin Neurosci 1996;8:311-7.
- ⁶⁰ Kurlan R, McDermott MP, Deeley C, Como PG, Brower C, Eapen S, et al. *Prevalence of tics in school children and association with placement in special education*. Neurology 2001;57:1383-8.
- ⁶¹ Lanzi G, Zambrino CA, Termine C, Palestra M, Ferrari Ginevra O, Orcesi S, et al. *Prevalence of tic disorders among primary school students in the city of Pavia, Italy*. Arch Dis Child 2004;89:45-7.
- ⁶² Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, et al. *The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1989;28:566-73.
- ⁶³ Leckman JF, Dolansky ES, Hardin MT, Clubb M, Walkup JT, Stevenson J, et al. *Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome: an exploratory study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1990;29:220-6.
- ⁶⁴ Leckman JF, Zhang H, Vitale A, Lahnin F, Lynch K, Bondi C, et al. *Course of tic severity in Tourette Syndrome: the first two decades*. Pediatrics 1998;102:14-9.
- ⁶⁵ Leckman JF. *In search of the pathophysiology of Tourette syndrome*. In: Bedard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Korczyn AD, Lesperance P, eds. *Mental and behavioural Dysfunction in Movement Disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003.
- ⁶⁶ Leckman JF, Katsovich L, Kawikova I, Lin H, Zhang H, Kronig H, et al. *Increased serum levels of interleukin-12 and tumor necrosis factor-alpha in Tourette's syndrome*. Biol Psychiat 2005;57:667-73.
- ⁶⁷ Lee CC, Chou IC, Tsai CH, Wang TR, Li TC, Tsai FJ. *Dopamine receptor D2 gene polymorphisms are associated in Taiwanese children with Tourette syndrome*. Pediatr Neurol 2005;33:272-6.
- ⁶⁸ Legg C, Penn C, Temlett J, Sonnenberg B. *Language skills of adolescents with Tourette Syndrome*. Clin Linguist Phon 2005;19:5-33.
- ⁶⁹ Mahler MS, Rangell L. *A psychosomatic study of maladie des tics (Gilles de la Tourette's Disease)*. Psychiatr Q 1943;17:579-603.
- ⁷⁰ Mahler MS. *Psychoanalytic evaluations of tics. A sign and symptom in psychopathology*. Psychoanal Study Child 1949;3-4:279.
- ⁷¹ Mantel BJ, Meyers A, Tran QY, Rogers S, Jacobson JS. *Nutritional supplements and complementary/alternative medicine in Tourette syndrome*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2004;14:582-9.
- ⁷² Martino D, Church AJ, Defazio G, Dale RC, Quinn NP, Robertson MM, et al. *Soluble adhesion molecules in Gilles de la Tourette's syndrome*. J Neurol Sci 2005;234:79-85.
- ⁷³ Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, et al. *Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 2004;43:896-904.
- ⁷⁴ Morshed SA, Parveen S, Leckman JF, Mercadante MT, Bittencourt Kiss MH, Miguel EC, et al. *Antibodies against neural, nuclear, cytoskeletal, and streptococcal epitopes in children and adults with Tourette's syndrome, Sydenham's chorea, and autoimmune disorders*. Biol Psychiatry 2001;50:566-77.
- ⁷⁵ Muller N, Riedel M, Straube A, Gunther W, Wilske B. *Increased anti-streptococcal antibodies in patients with Tourette's syndrome*. Psychiat Res 2000;94:43-9.
- ⁷⁶ Muller N, Kroll B, Schwarz MJ, Riedel M, Straube A, Lutticken R, et al. *Increased titers of antibodies against streptococcal M12 and M19 proteins in patients with Tourette's syndrome*. Psychiat Res 2001;101:187-93.
- ⁷⁷ Murphy TK, Sajid M, Soto O, Shapira N, Edge P, Yang M, et al. *Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics*. Biol Psychiat 2004;55:61-8.

- ⁷⁸ Murphy TK, Bengtson MA, Soto O, Edge PJ, Sajid MW, Shapira N, et al. *Case series on the use of aripiprazole for Tourette syndrome*. Int J Neuropsychopharmacol 2005;8:489-90.
- ⁷⁹ Nicolson R, Craven-Thuss B, Smith J, McKinlay BD, Castellanos FX. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metoclopramide for the treatment of Tourette's disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 2005;44:640-6.
- ⁸⁰ Packer LE. *Social and educational resources for patients with Tourette syndrome*. Neurol Clin 1997;15:457-73.
- ⁸¹ Pauls DL, Leckman JF. *The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal dominant transmission*. N Engl J Med 1986;315:993-7.
- ⁸² Pauls DL, Leckman JF, Cohen DJ. *Familial relationship between Gilles de la Tourette's syndrome, attention deficit disorder, learning disabilities, speech disorders, and stuttering*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1993;32:1044-50.
- ⁸³ Pauls DL, Alsobrook JP 2nd, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. *A family study of obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiat 1995;152:76-84.
- ⁸⁴ Pauls DL. *An update on the genetics of Gilles de la Tourette syndrome*. J Psychosom Res 2003;55:7-12.
- ⁸⁵ Peterson BS, Leckman JF, Tucker D, Scahill L, Staib L, Zhang H, et al. *Preliminary findings of anti-streptococcal antibody titers and basal ganglia volume in tic obsessive-compulsive, and attention-deficit/hyperactivity disorders*. Arch Gen Psychiat 2000;57:364-72.
- ⁸⁶ Peterson BS, Thomas P, Kane MJ, Scahill L, Zhang H, Bronen R, et al. *Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome*. Arch Gen Psychiat 2003;60:415-24.
- ⁸⁷ Porta M, Maggioni G, Ottaviani F, Schindler A. *Treatment of phonic tics in patients with Tourette's syndrome using botulinum toxin type A*. Neurol Sci 2004;24:420-3.
- ⁸⁸ Refaat R, Firth DA, Robertson MM. *Uncomplicated Gilles de la Tourette syndrome and probable Ganser syndrome. A case report and review of the literature*. Eur Child Adolesc Psychiat 2002;11:234-9.
- ⁸⁹ Rickards H, Robertson MM. *Vomiting and retching in Gilles de la Tourette Syndrome*. Mov Disord 1997;12:531-5.
- ⁹⁰ Rickards H, Robertson M. *A controlled study of psychopathology and associated symptoms in Tourette Syndrome*. World J Biol Psychiat 2003;4:64-8.
- ⁹¹ Rizzo R, Gulisano M, Pavone P, Fogliani F, Robertson MM. *Increased antistreptococcal antibody titres and anti-basal ganglia antibodies in Tourette's syndrome: a controlled study*. J Child Neurol 2006;21:747-53.
- ⁹² Robertson MM, Trimble MR. *Some personality variables in functional neurological disorders*. Behav Neurol 1988;1:23-8.
- ⁹³ 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;9:611-25.
- ⁹⁴ Robertson MM, Gourdie A. *Familial Tourette's Syndrome in a large British Pedigree: Associated Psychopathology, Severity of Tourette's and Potential for linkage analysis*. Br J Psychiat 1990;156:515-21.
- ⁹⁵ Robertson MM, Channon S, Baker JE, Flynn D. *The psychopathology of Gilles de la Tourette Syndrome: a controlled study*. Br J Psychiat 1993;162:114-7.
- ⁹⁶ Robertson MM, Trimble MR. *Normal chromosomal findings in Gilles de la Tourette Syndrome*. Psychiatr Genet 1993;3:95-9.
- ⁹⁷ Robertson MM, Eapen V. *The National Hospital Interview Schedule for the assessment of Gilles de la Tourette Syndrome*. Int J Methods Psychiat Res 1996;6:203-26.
- ⁹⁸ Robertson MM, Banerjee S, Kurlan R, Cohen DJ, Leckman JF, McMahon W, et al. *The Tourette Diagnostic Confidence Index: development and clinical associations*. Neurology 1999;53:2108-12.
- ⁹⁹ Robertson MM. *Invited Review. Tourette Syndrome, associated conditions and the complexities of treatment*. Brain. 2000;123:425-62.
- ¹⁰⁰ Robertson MM. *Tourette Syndrome*. Child Psychiatry III, (Ed Skuse D) Psychiatry 2000;1:78-82.
- ¹⁰¹ Robertson MM. *Tourette Syndrome*. Child Psychiatry III, The Medicine Publishing Company Group (ed Skuse D). Psychiatry 2002; 1 (7):78-82
- ¹⁰² Robertson MM, Banerjee S, Eapen V, Fox-Hiley P. *Obsessive compulsive behaviour and depressive symptoms in young people Tourette syndrome. A controlled study*. Eur Child Adol Psychiat 2002;11:261-5.

- ¹⁰³ Robertson MM. *Heterogeneous Psychopathology of Tourette Syndrome*. In: Bedard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Korczy AD, Lesperance P, eds. *Mental and behavioural Dysfunction in Movement Disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003.
- ¹⁰⁴ Robertson MM. *Tourette Syndrome; an update*. Psychiatry III, The Medicine Publishing Company Group (ed Littlewood RL). Psychiatry 2004; 1 (7).
- ¹⁰⁵ Robertson MM. *Gilles de la Tourette's Syndrome*. Psychologist 2004;17:76-9.
- ¹⁰⁶ Robertson MM. *Tourette Syndrome; an update*. (Ed Littlewood). R Psychiatry 2004;3:3-6.
- ¹⁰⁷ Robertson MM. *Gilles de la Tourette Syndrome, with an update and comment on psychobehavioural therapies*. Psychologist 2004;17:76-9.
- ¹⁰⁸ Robertson MM. *Tourette Syndrome*. Child Psychiatry IV, The Medicine Publishing Company Group (ed. Skuse D). Psychiatry 2005;4:92-7.
- ¹⁰⁹ Robertson MM, Williamson F, Eapen V. *Depressive symptomatology in young people with Gilles de la Tourette Syndrome – a comparison of self report scales*. J Affect Dis (in press).
- ¹¹⁰ Scahill L, Blair J, Leckman JF, Martin A. *Sudden death in a patient with Tourette syndrome during a clinical trial of ziprasidone*. J Psychopharmacol 2005;19:205-6.
- ¹¹¹ Shapiro AK, Shapiro ES, Bruun RD, Sweet RD. *Gilles de la Tourette Syndrome*. New York: Raven Press 1978.
- ¹¹² Shapiro AK, Shapiro E, Eisenkraft GJ. *The treatment of Gilles de la Tourette syndrome with pimozide*. Am J Psychiat 1983;140:183-6.
- ¹¹³ Shapiro AK, Shapiro ES, Young JG, Feinberger TE. *Gilles de la Tourette Syndrome*. New York: Raven Press 1988.
- ¹¹⁴ Singer HS, Loiselle CR, Lee O, Minzer K, Swedo S, Grus FH. *Anti-basal ganglia autoantibodies in PANDAS*. Mov Disord 2004;19:406-15.
- ¹¹⁵ Singer HS. *Tourette's syndrome: from behaviour to biology*. Lancet Neurol 2005;4:49-59. Review.
- ¹¹⁶ Spencer T, Biederman J, Harding M, O'Donnell , Wilens T, Faraone S, et al. *Disentangling the overlap between Tourette's disorder and ADHD*. J Child Psychol Psychiat 1998;39:1037-44.
- ¹¹⁷ Stern E, Silberswieng DA, Chee K-Y, Holmes A, Robertson MM, Trimble M, et al. *A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome*. Arch Gen Psychiat 2000;57:741-8.
- ¹¹⁸ Sukhodolsky DG, Scahill L, Zhang H, Peterson BS, King RA, Lombroso PJ, et al. *Disruptive behavior in Children with Tourette's syndrome: association with ADHD comorbidity, tic severity, and functional impairment*. J Am Acad Child Adol Psychiat 2003;42:98-105.
- ¹¹⁹ Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases*. Am J Psychiat 1998;155:264-71.
- ¹²⁰ The Tourette's Syndrome Study Group. *Treatment of ADHD in children with tics. A randomized controlled trial*. Neurology 2002;5:527-36.
- ¹²¹ The Tourette Syndrome Association International Consortium For Genetics. *A complete genome scan in sib-pairs affected with Gilles de La Tourette Syndrome*. Am J Hum Genet 1999;65:1428-36.
- ¹²² Toren P, Weizman A, Ratner S, Cohen D, Laor N. *Ondansetron treatment in Tourette's disorder: a 3-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Clin Psychiat 2005;66:499-503.
- ¹²³ Trimble MR, Whurr R, Brookes G, Robertson MM. *Vocal tics in Gilles de la Tourette Syndrome treated with botulinum toxin injections*. Mov Disord 1998;13:617-8.
- ¹²⁴ Wang HS, Kuo MF. *Tourette's syndrome in Taiwan: an epidemiological study of tic disorders in an elementary school at Taipei County*. Brain Dev 2003;25:29-31.
- ¹²⁵ Wilhelm S, Deckersbach T, Coffey BJ, Bohne A, Peterson AL, Baer L. *Habit Reversal versus supportive therapy for Tourette's disorder: a randomised controlled trial*. Am J Psychiat 2003;160:1175-7.
- ¹²⁶ World Health Organization. *International Classification of Diseases and Health-Related Problems*. 10th revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization 1992.
- ¹²⁷ Van Borsel J, Goethals L, Vanryckeghem M. *Disfluency in Tourette syndrome: observational study in three cases*. Folia Phoniatr Logop 2004;56:358-66.
- ¹²⁸ Zheng RY, Jin R, Xu HQ, Huang WW, Chen H, Shao B, et al. *Study on the prevalence of tic disorders in schoolchildren aged 16 years old*. Wenzhou. Zhonghua Liu Xing Bing Za Zhi 2004;25:745-7