



Linee guida/consensus per la gestione clinica della neurodegenerazione associata a pantotenato chinasi (PKAN)

Penelope Hogarth ^{a,b}, Manju A. Kurian ^c, Allison Gregory ^a, Barbara Csányi ^c, Tamara Zagustin ^d, Tomasz Kmiec ^e, Patricia Wood ^f, Angelika Klucken ^g, Natale Scalise ^h, Francesca Sofia ⁱ, Thomas Klopstock ^{j,k,l}, Giovanna Zorzi ^m, Nardo Nardocci ^m, Susan J. Hayflick ^{a,b,*}

^a Department of Molecular&MedicalGenetics, Oregon Health&Science University, Portland, USA

^b Department of Neurology, Oregon Health&Science University, Portland, USA

^c Molecular Neurosciences, Developmental Neurosciences Programme, UCL Institute of Child Health, London, UK

^d Department of Physiatry, Children's Healthcare of Atlanta, GA, USA

^e Department of Child Neurology, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

^f NBIA Disorders Association, El Cajon, CA, USA

^g Hoffnungsbaume.V.,Velbert, Germany

^h AISNAF–Associazione Italiana Sindromi Neurodegenerative Da Accumulo Di Ferro, Rossano, Italy

ⁱ Science Compass, Milano, Italy

^j Department of Neurology, Friedrich-Baur-Institute, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

^k German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Munich, Germany

^l Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Germany

^m Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C.Besta, Milano, Italy

1. Introduzione

La neurodegenerazione associata a pantotenato chinasi (PKAN, precedentemente denominata sindrome di Hallervorden–Spatz, OMIM #234200) è la malattia neurodegenerativa con accumulo cerebrale di ferro (NBIA) più comune, con un'incidenza stimata di 1-3 per milione [1] e corrispondente a circa la metà dei casi di NBIA [2]. Come avviene per la maggior parte delle malattie rare, gli strumenti "evidence-based" [NdR: basati su prove di efficacia] per la gestione clinica della PKAN sono limitati, spesso si basano piuttosto sulle testimonianze aneddotiche, sui singoli casi clinici e su studi effettuati su popolazioni di piccole dimensioni. Nonostante il numero limitato di persone con PKAN geograficamente disperse, i medici che hanno accumulato un discreto livello di esperienza hanno sviluppato opinioni e competenze circa la cura ottimale di questi pazienti. Inoltre, i membri della famiglia e gli stessi individui affetti sviluppano notevole esperienza personale nel soddisfare le proprie esigenze. In questo documento abbiamo riunito tali competenze professionali, esperienze di non addetti ai lavori e dati pubblicati, in linee guida condivise. Queste linee guida riassumono ciò che noi crediamo siano attualmente le migliori pratiche e i migliori approcci terapeutici per la presa in cura delle persone con PKAN e delle loro famiglie.

2. Metodi

Queste linee guida riflettono in larga misura l'opinione consensuale dei clinici esperti in PKAN. Inoltre, le pubblicazioni [NdR: in questo ambito] sottoposte a peer-review sono state sistematicamente consultate e valutate, e le loro conclusioni incorporate in questo documento laddove applicabile. Le ricerche sono state effettuate su PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) nel periodo gennaio- febbraio 2016, utilizzando le seguenti parole chiave: 'PKAN', 'neurodegenerazione associata a pantotenato chinasi', 'HSS', 'sindrome di Hallervorden-Spatz', 'NBIA', e 'neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro.' Minore attenzione è stata dedicata alle pubblicazioni che utilizzano dati aggregati da molteplici forme di NBIA o in cui la diagnosi di PKAN non poteva essere confermata sulla base delle informazioni fornite.

La bozza delle linee guida è stata sviluppata e sottoposta a revisione in

quattro fasi (approvata dal Consiglio di Revisione Istituzionale, della Oregon Health&Science University come protocollo e8165). La prima fase ha coinvolto un gruppo internazionale di esperti clinici, ciascuno con più di 10 anni di esperienza in materia di PKAN. Sulla base delle loro raccomandazioni, sono state apportate delle modifiche e si è proceduto con una seconda fase di revisione presso i leader delle associazioni internazionali di advocacy per i pazienti. Dopo l'integrazione di ulteriori revisioni, la nuova bozza è stata condivisa con persone affette e i loro familiari di nove famiglie colpite che hanno commentato ulteriormente. Infine, è stato lanciato un bando aperto alla comunità NBIA tramite il sito web NBIAcure.org per raccogliere le revisioni e i commenti finali.

2.1 Il ruolo dell'ente finanziatore

I leader e i membri delle organizzazioni non-profit di advocacy, di non addetti ai lavori, che hanno finanziato la realizzazione di questo documento hanno esaminato ed editato il presente manoscritto, ma non hanno avuto nessun altro ruolo in questo processo.

3. Diagnosi e presa in cura iniziale

La diagnosi di PKAN è solitamente presa in considerazione sulla base del sospetto clinico e dei dati radiologici. Spesso le caratteristiche cliniche sono indicative e il sospetto diagnostico si rafforza dopo la rilevazione del caratteristico quadro della risonanza magnetica cerebrale. A partire dalla scoperta del gene PANK2 [3], lo spettro fenotipico della PKAN si è ampliato e, con esso, la gamma dei tratti con cui la malattia si manifesta. Il maggiore ricorso al *neuroimaging* effettuato in fase precoce, utilizzando sequenze di eccitazione della risonanza magnetica sensibili al ferro, e al sequenziamento clinico dell'intero esoma, possono ridurre significativamente il tempo necessario per la diagnosi delle persone con le prime manifestazioni cliniche della malattia.

3.1. PKAN classica: come si manifesta

La PKAN classica si riferisce al gruppo di persone con esordio in età più

precoce e il più rapido tasso di progressione della malattia. La storia naturale della PKAN classica è relativamente omogenea. L'esordio della PKAN classica avviene prima dei 6 anni nel 90% dei casi (intervallo: 6 mesi- 12 anni; media: 3 anni e 4 mesi). [2] Le principali caratteristiche sono distonia e spasticità degli arti, scarsa coordinazione con cadute frequenti. Mentre la retinopatia è comune, un deficit visivo clinicamente significativo di solito resta in secondo piano rispetto ai sintomi neurologici. Sono anche frequenti i precedenti di ritardo dello sviluppo, ADHD, o camminata in punta di piedi.

3.2. PKAN atipica: come si manifesta

Il termine PKAN atipica comprende tutti i fenotipi di PKAN che non corrispondono alla forma classica. Lo spettro della PKAN atipica è ampio e più precisamente abbraccia un continuum a partire dalla forma classica della malattia. L'esordio della malattia è nella tarda infanzia, adolescenza o età adulta (intervallo di età: 1- 28 anni; età media: 13 anni e 8 mesi) [2, 4] e il tasso di progressione è più lento. La PKAN atipica si presenta spesso con disturbi neuropsichiatrici o della parola seguiti successivamente dallo sviluppo di distonia o di parkinsonismo, talvolta sovrapposti a una storia di disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD). La distonia d'azione al livello oromandibolare, che si verifica con il mangiare o con il parlare, è una caratteristica clinica insolita che dovrebbe sempre indurre a prendere in considerazione la diagnosi di PKAN. Allo stesso modo, l'opistotono del busto è comune nella malattia classica e in quella atipica ed è altamente indicativo di PKAN.

3.3. Risonanza magnetica diagnostica

Come prima linea di indagine diagnostica, le persone per cui si sospetta una PKAN sulla base delle caratteristiche cliniche, dovrebbero essere sottoposte a risonanza magnetica cerebrale utilizzando sequenze di eccitazione sensibili al ferro come SWI, GRE, T2* per identificare le anomalie caratteristiche della patologia [2]. L'anomalia della risonanza magnetica, chiamata segno a "occhio di tigre", si osserva nella sequenza T2-pesata e consiste in un alone di ipointensità che circonda una regione di segnale iperintenso nel globus pallidus (Fig.1) [5]. Questo quadro si rileva sia nella forma classica sia in quella atipica della malattia, sebbene questa caratteristica possa mancare in casi sporadici di persone con la PKAN [6-8]. Le anomalie al livello della risonanza magnetica sono di solito evidenti entro i 3-4 anni di età nella forma classica se per l'imaging si utilizzano sequenze di eccitazione sensibili al ferro e possono essere presenti anche molto prima. Nel momento in cui si sono manifestati degli evidenti sintomi neurologici, la risonanza magnetica cerebrale mostra quasi sempre le tipiche anomalie. Qualora i risultati della risonanza non fossero quelli tipici della PKAN in un paziente per cui il sospetto diagnostico di PKAN è molto forte, si consiglia l'effettuazione di test genetici.

3.4 L'indagine genetica

Laddove sia presente il sospetto di PKAN, si raccomanda l'effettuazione dell'indagine genetica per confermare la diagnosi. Per un'analisi completa, sono necessari i test di sequenziamento e delezione/duplicazione del gene PANK2 che è mutato nella PKAN. L'informazione genetica è utile a scopo prognostico, per agevolare la diagnosi genetica prenatale o pre-impianto nelle future gravidanze, e per individuare altri portatori della mutazione nella famiglia. I laboratori per i test di genetica clinica possono essere reperiti in tutto il mondo tramite il supporto dei medici genetisti o dei neurologi presenti al livello locale. I *panel* per lo screening dei geni associati alla NBIA sono ora disponibili presso laboratori selezionati e, in alcuni casi, potrebbero rappresentare un'opzione più efficiente e conveniente dal punto di vista economico. Per le persone per cui non è possibile effettuare i test genetici, si può spesso raggiungere una ragionevole certezza della diagnosi a fronte della documentazione delle caratteristiche anomalie cliniche e radiografiche. Nei casi in cui si identifichi solo una mutazione del gene PANK2, gli esperti possono supportare la definizione di una diagnosi certa sulla base dei dati clinici e della risonanza magnetica.

3.5 Altre raccomandazioni concernenti la presa in cura al momento della diagnosi

- Neurologia - Stabilire la presa in cura con un neurologo è importante per documentare la *baseline* dell'individuo al momento della diagnosi e facilitare gli interventi successivi in base alle necessità, quali l'inizio della terapia farmacologica o il riferimento a terapie fisioterapiche o di altro genere. Data la natura progressiva della malattia, un buon rapporto con una linea di comunicazione aperta fra il neurologo e la famiglia è fondamentale. Un neurologo pediatra è indicato per i bambini; un neurologo specializzato in disturbi motori è una buona scelta per la gestione degli adulti e di alcuni casi di bambini più grandi con PKAN. La co-gestione con un medico specializzato in medicina riabilitativa è ottimale nei paesi in cui sia disponibile tale specializzazione.
- Oftalmologia - Si raccomanda la visita oculistica per valutare la funzionalità visiva dal momento che la retinopatia è frequente, soprattutto nei bambini con PKAN classica. Nella maggior parte dei casi non è necessaria l'elettroretinografia (ERG) per orientare la gestione clinica.
- Risonanza magnetica cerebrale - Qualora la diagnosi di PKAN sia stata stabilita con certezza sulla base dei test genetici prima di effettuare una risonanza magnetica cerebrale (es.: tramite *whole exome sequencing*), suggeriamo di effettuare la risonanza solo nel caso in cui i risultati di questa possano influire sul percorso decisionale al livello medico. La risonanza può invece confermare o escludere la diagnosi di PKAN nel caso in cui i dati clinici e genetici siano ambigui.
- Consulenza genetica - La consulenza genetica è importante nella presa in cura iniziale delle famiglie che hanno ricevuto una nuova diagnosi di PKAN e possono identificare altri componenti della famiglia a rischio di essere colpiti dalla mutazione PANK2 o di esserne portatori. Poiché la PKAN è una malattia a trasmissione autosomica recessiva, ciascun fratello, nato

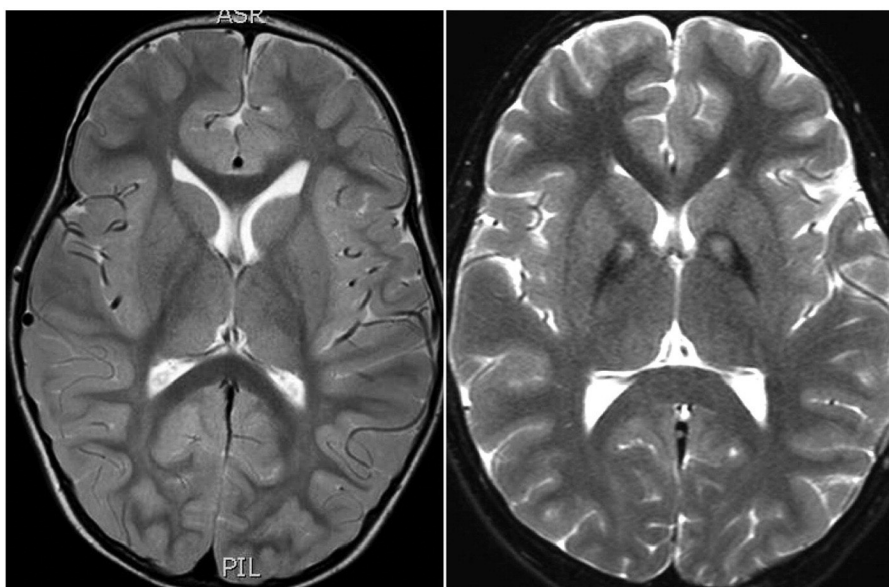


Fig 1. Anomalie della risonanza magnetica cerebrale tipiche della PKAN. (A sinistra) sezione assiale cerebrale normale pesata in T2 che mostra segnale normale al livello del globus pallidus. (A destra) risonanza magnetica cerebrale di individuo PKAN che mostra una regione centrale di segnale iperintenso circondata da un alone di segnale ipointenso al livello del globus pallidus.

dallo stesso padre e dalla stessa madre, ha una probabilità su quattro, o il 25%, di avere ereditato la mutazione. Una priorità da affrontare è la discussione circa la valutazione diagnostica dei fratelli del probando, specialmente nel caso in cui siano più giovani o condividano con il fratello o sorella [NdR: affetto] dei tratti anomali. In questi casi, si dovrebbe prendere in considerazione la valutazione tramite visita neurologica, risonanza magnetica o indagine genetica. I fratelli sani e non colpiti dalla malattia hanno una probabilità pari a 2 su 3 di essere portatori della mutazione e possono prendere in considerazione il test genetico per verificarlo quando diventano adulti. Si raccomanda l'indagine genetica solo per i fratelli che sono sintomatici. I consulenti genetici possono, inoltre, mettere le famiglie in contatto con la comunità delle famiglie PKAN e con la rete di advocacy rappresentata dalla NBIA Alliance.

- Altri tipi di analisi - Altre manifestazioni della PKAN includono l'acantocitosi e anomalie della spermatogenesi, nessuna delle quali giustifica l'indagine nella maggior parte degli individui al momento della diagnosi. La condizione di acantocitosi è difficile da stabilire con certezza tramite le analisi cliniche di laboratorio, e la sua presenza non fornisce orientamento per un'ulteriore assistenza.
- Terapia riabilitativa - I problemi di disabilità fisica, occupazionale o della parola dovrebbero essere affrontati il prima possibile dopo la diagnosi in modo da salvaguardare la funzionalità.
- Supporto familiare - L'assistenza psico-sociale dovrebbe essere offerta alla famiglia e all'individuo affetto il prima possibile dopo la diagnosi. La consulenza e la guida in ambito sociale può fornire alle famiglie informazioni importanti circa le agevolazioni disponibili per le persone disabili. Tali agevolazioni potrebbero aiutare a preparare le famiglie nell'andare incontro ai cambiamenti necessari per le attività quotidiane.

3.6 Progressione della malattia nella PKAN

La PKAN è una malattia neurodegenerativa progressiva che influisce su movimento, equilibrio, parola, visione, capacità cognitive e relazionali, e comportamento. Nella PKAN classica, la maggior parte dei bambini perde la capacità di deambulare in modo autonomo e sicuro entro i 10 anni di età. Il modello di progressione è a salti, con un declino graduale che si verifica nell'arco di alcuni giorni o settimane, seguito da una fase di plateau che può protrarsi per settimane o mesi. In genere, le capacità motorie perse non sono più recuperate. La traiettoria complessiva del cambiamento è quella di una progressione inesorabile, e non sono stati identificati evidenti fattori aggravanti che rendano conto delle fasi di declino più precipitose. Questo ritmo di avanzamento prosegue finché il bambino perde ogni funzionalità autonoma, tipicamente nel corso della seconda decade. Nonostante il grave livello di disabilità motoria, i bambini con PKAN conservano le capacità cognitive che raggiungono nel corso dello sviluppo. Alcuni bambini, soprattutto quelli con un esordio molto precoce della malattia, hanno considerevoli disabilità intellettive e dello sviluppo, ma non perdono le capacità cognitive in abbinata con quelle motorie.

Nella PKAN classica la maggior parte delle conseguenze in termini di disabilità, complicazioni e dolore è causata da grave distonia e instabilità posturale che portano a cadute frequenti. La distonia causa stridore respiratorio, opistotono molto pronunciato, fratture ossee, dislocazione delle articolazioni e ricorrente morso della lingua. Il dolore e il disagio che ne risultano possono far precipitare un circolo vizioso e portare alla condizione di status dystonicus. Altre complicazioni secondarie includono l'occlusione delle vie aeree, deformità ortopediche e infezioni.

La PKAN atipica avanza più lentamente, e alcuni individui vanno incontro a fasi di plateau della sintomatologia che possono durare mesi, anni o persino decenni. Non è inusuale osservare una malattia statica o con progressione minima nell'arco di 5-10 anni in individui con PKAN atipica. Uno studio effettuato su 9 individui con PKAN atipica ha osservato che la maggior parte dei sintomi significativi si erano sviluppati nel corso dei primi 5 anni a cui era seguita una fase relativamente stabile a progressione più lenta [9] - pattern osservato anche dagli autori. Sebbene la distonia sia prominente anche nella PKAN atipica, il parkinsonismo di solito contribuisce in maniera più significativa alla disabilità man mano che la malattia avanza, e la disartria ha un impatto considerevole sulla qualità della vita. A differenza della distonia, il parkinsonismo della PKAN è relativamente simmetrico, solitamente con instabilità posturale significativa, lieve tremore, e bradicinesia e rigidità variabili.

Si osserva variabilità all'interno delle famiglie; tuttavia, la maggior parte dei fratelli affetti sono concordanti per quanto riguarda il fenotipo e tipicamente

la loro malattia avanza con un tasso di progressione simile. Ci sono individui adulti con la PKAN che si sono laureati, hanno svolto il servizio militare, si sono sposati e hanno avuto figli. L'intervallo e lo spettro delle disabilità è molto ampio.

La valutazione clinica è molto utile per misurare la progressione e orientare la gestione corrente della malattia. Inoltre, lo svolgimento della risonanza magnetica nei bambini richiede sedazione e non è privo di rischi. *Sconsigliamo il ricorso abituale alla risonanza magnetica cerebrale nei casi di PKAN a meno che i risultati della risonanza non servano a orientare specifici percorsi decisionali in ambito medico.*

4. Trattamento e gestione e osservazione continuativa

4.1 Terapia razionale (rational therapeutics)

Sebbene non esitano attualmente per la PKAN terapie modificanti la malattia, sono in corso di sviluppo approcci terapeutici razionali (*rational therapeutics*) mirati al difetto biochimico primario della patologia [3,10]. Per il momento, la gestione farmacologica è principalmente sintomatica, e la cura continuativa segue le raccomandazioni sviluppate per le persone con malattia cronica progressiva.

I composti che bypassano l'enzima difettoso PANK2, inclusi pantetina, fosfo-pantetina e coenzima A e i loro derivati, hanno mostrato effetti incoraggianti nel migliorare varie manifestazioni della pantotenato chinasi 2 difettosa nei modelli animali studiati nei laboratori di ricerca [10-12]. Resoconti aneddotici relativi all'integrazione con pantetina per via orale hanno suggerito un certo miglioramento dell'attenzione in alcune persone con PKAN mentre in altre non si è osservato alcun beneficio. Sono in corso degli studi per stabilire la sicurezza ed efficacia terapeutica di una serie di composti intermedi.

4.2 Vitamina B5 (pantotenato)

La PKAN è un difetto congenito della biosintesi del coenzima A. Il pantotenato forma l'impalcatura chimica del coenzima A che è fondamentale per centinaia di reazioni biochimiche essenziali per la salute. Si ipotizza che il pantotenato fosse un potenziale agente terapeutico per la PKAN sulla base del concetto di sovraccarico del substrato enzimatico [3]. Tale ipotesi presuppone che vi sia attività enzimatica almeno parziale di PANK2, cosa che ci si aspetta avvenga negli individui con PKAN atipica, ma non in quelli con la forma classica della malattia. Tuttavia, in virtù della sua bassa tossicità, si è tentata la somministrazione di pantotenato in molti individui con PKAN classica e atipica per cercare di capire se vi fossero dei benefici. Non è stato effettuato alcuno studio clinico per determinare l'efficacia del pantotenato.

Indipendentemente dal fenotipo, raccomandiamo di prendere in considerazione per tutte le persone con PKAN, un tentativo di somministrazione di pantotenato a dosaggio elevato per almeno 3 mesi, iniziando con un dosaggio di 250 mg per via orale e aumentando il dosaggio di 500 mg alla settimana fino a raggiungere una dose quotidiana di 2-5 g o fino alla manifestazione di effetti collaterali. Sulla base di esperienze aneddotiche, il pantotenato è ben tollerato e causa pochi effetti collaterali. Alcuni adulti con PKAN atipica trovano giovamento al livello della camminata, della parola e della chiarezza di pensiero, in seguito all'assunzione di pantotenato. Alla maggior parte dei bambini con PKAN classica, il pantotenato sembra apportare beneficio lieve o nullo, e può essere complicato somministrare quel volume di composto a un bambino. *A coloro che non trovano alcun giovamento, raccomandiamo di interrompere l'assunzione dell'integratore vitaminico.*

4.3 Gli agenti chetanti del ferro, incluso il deferiprone

Il ruolo svolto dal ferro nella patogenesi della PKAN non è ancora chiaro poiché la disomeostasi del ferro è un fenomeno secondario in questa malattia. Ciononostante, livelli elevati di ferro si sviluppano nel globus pallidus e probabilmente contribuiscono al danno cellulare e tissutale. L'utilità degli agenti ferrocchelanti è stata limitata dalla deplezione sistemica del ferro [13]. Agenti di più recente formulazione attraversano in maniera più efficiente la barriera emato-encefalica, ma presentano minore affinità per il ferro, minimizzando in tal modo la perdita di ferro al livello sistemico. Il deferiprone è un agente il cui impiego è in corso di studio nella PKAN e i dati preliminari supportano l'ipotesi di un suo ruolo nel ridurre in modo efficace i livelli ematici del ferro misurati tramite risonanza magnetica; tuttavia manca una prova convincente del

beneficio clinico [14,15]. Uno studio internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato da placebo per valutare sicurezza, tollerabilità ed efficacia del deferiprone nella PKAN è attualmente in corso (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01741532). I risultati di questo trial saranno resi pubblici all'inizio del 2017.

4.4 Trattamento sintomatico della malattia

4.4.1. I farmaci

La distonia è il sintomo motorio più invalidante per la maggior parte delle persone con PKAN. Col passare del tempo, la distonia solitamente interessa più parti del corpo e peggiora nelle aree colpite. La sintomatologia motoria è generalmente mista nella PKAN e si manifesta con distonia, spasticità e parkinsonismo. Quindi, lo scopo principale del trattamento è alleviare i sintomi più disabilitanti per minimizzare il più possibile sia la disabilità sia gli effetti off-target.

La distonia e la spasticità sono generalmente gestite con anticolinergici, benzodiazepine, e altri agenti antispastici, da soli o in combinazione, in base al tipo di sintomi. Nel caso della distonia focale, anche l'iniezione della tossina botulinica¹ può portare a un sollievo mirato della distonia e della spasticità. *I farmaci di prima linea in genere più efficaci nella PKAN sono trihexyphenidyl, clonazepam, e baclofen.* Nei casi in cui la distonia sia predominante nel fenotipo, raccomandiamo di iniziare la terapia con trihexyphenidyl; se prevale la spasticità, con baclofen. Il trattamento con clonazepam può essere aggiunto nei casi in cui non si riesca a osservare un miglioramento della spasticità o la distonia non sia alleviata con i due farmaci precedenti.

I farmaci di seconda linea per la PKAN includono clonidine, gabapentin, tetra-benzazine, e pregabalin. Nei casi in cui i sintomi della malattia non siano tenuti sotto controllo in modo adeguato con i farmaci di prima linea, raccomandiamo di effettuare dei tentativi con questi farmaci con un modello di riduzione graduale del dosaggio e interruzione della somministrazione nel caso in cui non si osservino benefici dopo due settimane dal raggiungimento della dose target. Raccomandiamo che, nei limiti del possibile, i farmaci siano introdotti uno alla volta, a partire da un dosaggio basso e con un incremento graduale del dosaggio fino al raggiungimento della dose efficace o della massima dose tollerata, a seconda di quella che si raggiunge prima. Se un determinato farmaco non reca un chiaro giovamento dopo 4-6 settimane dal raggiungimento della dose target, la somministrazione può essere sospesa dopo riduzione graduale del dosaggio. I bambini generalmente tollerano dosi significativamente più alte di questi farmaci rispetto a quanto tollerato dagli adulti e possono aver bisogno di tali dosaggi per trovare sollievo dai sintomi della malattia. La logica conseguenza è che un determinato regime farmacologico precedentemente ben tollerato può causare effetti collaterali man mano che il bambino diventa adolescente e poi adulto; questo si verifica in particolar modo nel caso degli anticolinergici. *Per questo motivo, raccomandiamo che un regime farmacologico consolidato sia rivisitato criticamente con cadenza annuale tramite domande indirizzate in modo mirato a verificare la comparsa degli effetti collaterali previsti in associazione agli specifici farmaci che compongono il regime farmacologico.*

La distonia associata alla PKAN e persino il parkinsonismo presente negli individui di maggiore età con PKAN rispondono raramente ai farmaci dopaminergici. La maggior parte delle persone con PKAN ha sperimentato, in una qualche fase della malattia, un tentativo di trattamento con levodopa e molto poche riferiscono di averne ricavato un giovamento. Analogamente, gli agonisti della dopamina non sembrano essere particolarmente utili nel trattamento della malattia. È interessante notare che alcuni adulti con PKAN riferiscono di miglioramenti dell'instabilità posturale in seguito a trattamento con amantadina. *Non raccomandiamo l'uso di farmaci dopaminergici come agenti di prima linea nel trattamento sintomatico della PKAN; tuttavia, si dovrebbe prendere in considerazione il tentativo di trattamento con amantadina negli adulti con problemi di instabilità posturale.*

4.4.2 Agenti da evitare

Resoconti aneddotici circa il trattamento di tre fratelli affetti da PKAN atipica con alfa-tocoferolo (vitamina E), selenio e idebenone, hanno indicato un peggioramento precipitoso dei sintomi e successivo miglioramento dopo interruzione del trattamento con tali agenti [16]. Raccomandiamo quindi di evitare l'assunzione di questi composti, anche in forma di integratori alimentari, a

meno che vi sia una specifica indicazione medica circa l'uso di queste sostanze in persone con PKAN.

4.4.3. Interventi chirurgici, sedazione e anestesia

L'anestesia per lo svolgimento di interventi chirurgici in persone affette da PKAN dovrebbe essere effettuata solo quando assolutamente necessario e in stretta collaborazione tra il medico curante principale e l'equipe chirurgica e anestesilogica.

La gestione adeguata del dolore post-operatorio e della distonia sono cruciali. Una condizione preesistente di distonia oromandibolare e del collo può complicare l'intubazione sia da sveglia sia in stato di sedazione e, per motivi che non sono chiari, le procedure effettuate in anestesia possono indurre una esacerbazione acuta della distonia nelle persone con PKAN. Tale fenomeno è stato osservato anche in condizioni di anestesia leggera e con una varietà di agenti anestetici; è, tuttavia, difficile attribuire i cambiamenti osservati in modo specifico all'anestesia piuttosto che alla condizione che richiede l'intervento.

Sono state descritte reazioni distoniche acute nei confronti di sostanze anestetiche come il propofol in adulti precedentemente sani, ragione per cui si tende a evitare l'uso di questo farmaco nelle persone con disturbi motori; [17], tuttavia, non è stato provato che le persone con PKAN presentino maggiore suscettibilità verso questa complicazione anestesilogica rispetto alla popolazione generale e, di fatto, il propofol è stato utilizzato con successo come descritto in alcuni casi di persone con PKAN [18-20].

4.4.4 Terapia intra-tecale e intra-ventricolare con baclofen

La somministrazione di baclofen direttamente nel sistema nervoso centrale per il trattamento della distonia e della spasticità può fornire maggiore efficacia e minori effetti collaterali al livello sistemico rispetto alla somministrazione orale. *Raccomandiamo di iniziare con il baclofen per bocca e aumentare il dosaggio in base a quanto richiesto dai sintomi. Nel momento in cui il massimo dosaggio orale non riuscisse a tenere sotto controllo i sintomi o dovesse causare effetti collaterali inaccettabili, si dovrebbe prendere in considerazione la somministrazione al livello centrale.* I migliori esiti sono stati osservati negli individui con sintomatologia che interessa le estremità inferiori e sono in grado di deambulare; la dipendenza dalla gravità del farmaco inserito nello spazio intra-tecale può salvaguardare più a lungo la deambulazione in questi casi. Questo tipo di approccio sembra avere effetti meno eclatanti di quanto atteso sull'opistotono degli individui che non deambulano. Solitamente si procede alla somministrazione intra-tecale di una dose test con procedura ambulatoriale per valutare la risposta del paziente, prima di impegnarsi con l'impianto della pompa. Si dovrebbero applicare le procedure standard per il dosaggio test e per il posizionamento di catetere e serbatoio. Con l'andare del tempo si possono prendere in considerazione dei tentativi di infusione continuativa, con o senza l'aggiunta di somministrazione in bolo, per ottimizzare la funzionalità e minimizzare il disagio. Come accade per tutti i farmaci, è probabile che le esigenze di dosaggio mutino nel tempo. L'escoriazione della pelle in corrispondenza dell'area di inserimento di un dispositivo permanente costituisce un rischio per gli individui la cui distonia causa pressione e abrasione sulla pelle soprastante, ma non sono stati osservati problemi di piegatura frequente del catetere e interruzione della somministrazione del farmaco con rischi mortali nelle situazioni di opistotono. Una delle considerazioni più importanti circa qualsiasi tipo di intervento chirurgico, incluso il posizionamento di una pompa, è l'esperienza e la percentuale di successo del chirurgo che lo esegue. Dunque raccomandiamo caldamente alle famiglie di richiedere tali informazioni che le mettono nella condizione di poter prendere una decisione informata.

La somministrazione intra-ventricolare del baclofen è descritta come altrettanto sicura rispetto a quella intra-tecale [21-23] e richiede dosaggi anche minimi; [21] tuttavia, l'esperienza relativa a questo approccio ha una casistica limitata nella PKAN. Teoricamente, la somministrazione intra-ventricolare dovrebbe portare dei vantaggi rispetto a quella intra-tecale per gli individui con distonia che interessa testa, collo e parte superiore del corpo, ma ciò non è stato oggetto di studi specifici.

4.4.5 Stimolazione cerebrale profonda, Deep Brain Stimulation (DBS)

L'attenuazione della distonia tramite DBS ha portato a esiti contrastanti nella PKAN, analogamente a quanto sperimentato in altri tipi di distonie. Diversi resoconti e serie di osservazioni che includono una casistica eterogenea per quanto riguarda l'eziologia delle NBIA, parlano di benefici sperimentati dai pazienti nel corso del primo o dei primi anni di trattamento a seguito di posizionamento al livello del globus pallidus interno; tuttavia, il beneficio di solito

¹ Uso pediatrico: sicurezza ed efficacia non sono state definite in pazienti di età inferiore ai 18 anni per il trattamento della spasticità degli arti superiori, in pazienti di età inferiore ai 16 anni per il trattamento della distonia cervicale e in pazienti di età inferiore ai 12 anni per il trattamento di blefarospasmo e strabismo.

non è mantenuto man mano che la malattia avanza ed è molto meno probabile che i casi in cui si osserva beneficio limitato o nullo siano pubblicati [24-29]. Gli adolescenti e gli adulti con PKAN atipica hanno maggiori probabilità di trovare giovamento con la DBS; non siamo a conoscenza di casi relativi a bambini con PKAN classica che abbiano ricevuto un beneficio significativo che si sia protratto per più di qualche mese. Per quanto la DBS sia considerata come parte dell'attuale *armamentario* per la gestione della PKAN, i pareri sono discordanti sia circa l'efficacia della DBS per l'attenuazione della distonia nella PKAN sia riguardo quelli che sarebbero i candidati ottimali per il trattamento, il momento in cui effettuarlo, rispetto alla progressione della malattia, e i parametri della stimolazione. Nel caso che si prenda in considerazione la DBS, raccomandiamo il riferimento a un centro specializzato in DBS per una visita di valutazione. È fondamentale affrontare una discussione circa rischi, benefici, alternative e obiettivi di esito realistici. I dispositivi permanenti aumentano il rischio di infezioni che possono essere difficili da trattare. Altre considerazioni che dovrebbero orientare il processo decisionale riguardano le condizioni generali di salute della persona e la probabilità che questa ricavi un sollievo dai suoi sintomi più disabling. Le indicazioni riguardo ai parametri degli elettrodi per la DBS sono determinate dalla distonia più che dalla specifica diagnosi di PKAN. Un ritardo tra il momento di modifica dei parametri della stimolazione e la risposta clinica che può essere anche di settimane o mesi è abbastanza comune nella distonia. I rischi associati alla DBS non sono significativamente più alti nei bambini e negli adulti con PKAN rispetto a quanto osservato in altre patologie.

4.4.6 Talamotomia e pallidotomia

In caso di distonia invalidante grave che è refrattaria alla gestione medica, la talamotomia [30] e la pallidotomia [18, 31, 32] sono state effettuate in individui con PKAN, in alcuni casi con una buona attenuazione dei sintomi. Sono state sollevate delle preoccupazioni riguardo alla natura irreversibile di queste procedure, specialmente nel caso di bambini e adolescenti, e questi interventi di tipo ablativo sono stati in gran parte rimpiazzati dalla stimolazione cerebrale profonda. Ciononostante, in alcuni casi di distonia dolorosa refrattaria, questo approccio può portare giovamento alla persona con PKAN.

4.5 Disturbi motori rari nella PKAN

Tic, corea e mioclono sono stati descritti in relazione alla PKAN [33, 34]. La diagnosi di disturbo da tic o di sindrome di Tourette può precedere la diagnosi di PKAN, specialmente nel caso di bambini e adolescenti. Le strategie di trattamento, quando indicate, dovrebbero seguire la gestione medica standard prevista per questi disturbi; [35] tuttavia, raccomandiamo che agenti noradrenergici, come clonidina, guanfacina, e atomoxetina siano presi in considerazione come agenti di prima linea per il trattamento dei disturbi da tic in modo preferenziale rispetto agli anti-psicotici a causa del rischio associato alla classe farmacologica di questi ultimi di causare distonia acuta e tardiva in una

popolazione in cui questo disturbo sarebbe difficile da rilevare nel contesto della distonia associata alla PKAN.

4.6 Status dystonicus

Lo sviluppo sempre più frequente o continuo di episodi gravi di spasmi distonici, citato come "status dystonicus" o "tempesta distonica", è comune nella PKAN e richiede attenzione medica urgente per cui spesso è necessaria l'ospedalizzazione. La maggior parte dei bambini o dei giovani adulti vanno incontro ad almeno un episodio di status dystonicus nel corso della loro malattia. Ogniquale volta si verifichi un peggioramento della distonia, la massima priorità deve essere la verifica e il trattamento dei fattori precipitanti specifici della PKAN. Questi includono fratture ossee (spesso atraumatiche o minimamente traumatiche), sanguinamento occulto o infezione occulta e traumi ricorrenti ai tessuti molli (morsi a lingua, labbra, interno delle guance). Il riconoscimento precoce del peggioramento dei sintomi è cruciale per disinnescare la progressione verso lo status dystonicus e ottenere un esito migliore. Fattori scatenanti, gestione e complicazioni dello status dystonicus nella PKAN sono simili a quelli del medesimo in altre malattie. Raccomandiamo dunque di seguire le linee guida generali dettagliate che sono state sottoposte a successivi aggiornamenti nel corso degli ultimi anni [36], con le eccezioni descritte a seguire, e illustrate nel dettaglio alla Fig.2, per quanto riguarda la PKAN.

Per tutte le persone con PKAN è consigliabile il ricorso a un piano d'azione semplificato in base alla gravità della distonia [28]. Una scala che quantifichi il rischio di status dystonicus può aiutare a determinare il livello di assistenza richiesto per la gestione di ogni stadio [NdR: livello/grado della scala] e le indicazioni per la gestione dovrebbero essere formulate su misura per ogni individuo. I fattori scatenanti comuni nella PKAN includono fratture di costole, cranio e ossa lunghe (spesso occulte), sanguinamento gastrointestinale, infezione, lesione o dislocazione delle articolazioni, blocco intestinale (tappo di feci), morso della lingua e compromissione respiratoria da stridore. Ogniquale volta si verifichi un peggioramento della distonia, la massima priorità è procedere con decisione alla verifica e al trattamento di queste condizioni. Altri fattori scatenanti frequenti sono l'inizio improvviso o la repentina sospensione di una terapia farmacologica, e l'anestesia o l'essere sottoposti a intervento chirurgico. Nessun farmaco o agente anestetico specifico presenta controindicazioni in caso di PKAN a partire da una rigorosa base dati. La gestione dello status dystonicus nella PKAN deve essere guidata dallo stato della malattia sottostante nel paziente. La terapia di prima linea consiste nell'inizio o nel rafforzamento della terapia con farmaci anti-distonici, in particolare modo le benzodiazepine. L'intubazione con sedazione profonda e gli interventi chirurgici, come il posizionamento della DBS e procedure ablative come la pallidotomia, possono essere appropriate per una minoranza di individui [36,37]. L'-L-Dopa ha efficacia scarsa o nulla nell'alleviare i sintomi nelle persone con PKAN, e quindi non è consigliato nonostante il suo uso nella gestione dello status

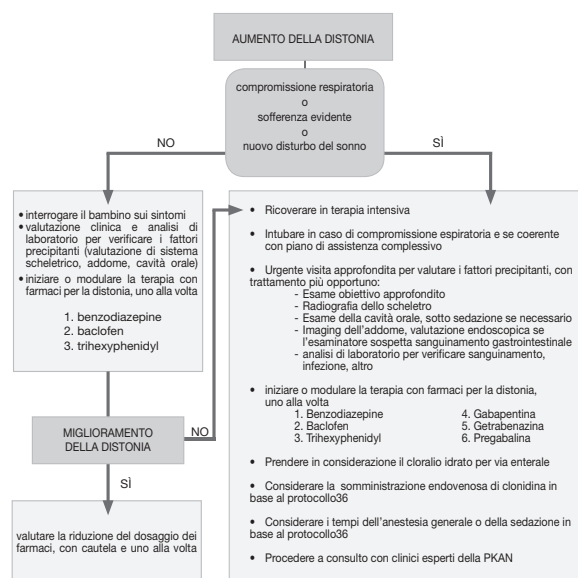


Fig.2 Schema riepilogativo della gestione dello status dystonicus nella PKAN. Si veda il testo dell'articolo per una guida specifica.

dystonicus quando associato ad altra eziologia. Inoltre, i farmaci con azione D2-antagonista, inclusi i neurolettici ad alta potenza come haloperidol e gli antipsicotici atipici come risperidol, dovrebbero essere usati con cautela e per un periodo il più breve possibile a causa della loro tendenza a causare distonia acuta e tardiva [38].

4.7 Distonia laringea e stridore

Lo stridore inspiratorio causato da distonia laringea di tipo adduttore è una manifestazione della PKAN preoccupante sia nei bambini sia negli adulti [39]. Può verificarsi come fenomeno isolato, ma più spesso si può identificare un fattore precipitante sottostante che causa il dolore. L'agitazione provocata dallo stridore può esacerbare ulteriormente la distonia laringea e innescare un ciclo di sofferenza crescente che potrebbe essere difficile da interrompere e potrebbe far precipitare verso lo status dystonicus. È cruciale procedere a un'attenta valutazione al fine di escludere possibili cause trattabili alla base dello stato di agitazione. La funzionalità respiratoria deve essere monitorata da vicino e costituisce un fattore critico per orientare la valutazione del bisogno di qualsiasi tipo di intervento. Lo stridore può essere tollerato nella PKAN e non richiede un intervento; tuttavia, se la funzionalità respiratoria è compromessa o se lo stridore è accompagnato da uno stato di agitazione, si consiglia di gestire la situazione in modo deciso per alleviare la distonia e aiutare la respirazione. Nel caso di distonia laringea persistente che interferisce con la respirazione e con l'ossigenazione, le iniezioni bilaterali di tossina botulinica ai muscoli tiroaritenoidi possono recare un certo sollievo che, però, potrebbe impiegare diversi giorni per manifestarsi. In casi rari potrebbe essere necessario prendere in considerazione la tracheotomia previo consulto con un otorinolaringoiatra [40, 41]. Una volta attenuato lo stridore, la funzione respiratoria generalmente torna alla normalità. Nella PKAN, lo stridore è spesso ricorrente.

4.8 Gestione multidisciplinare della PKAN

La gestione sintomatica ottimale della PKAN richiede un approccio multidisciplinare focalizzato sia su misure predittive e preventive, sia su interventi attivi per affrontare le complicanze secondarie della malattia. Stabilire un piano di gestione onnicomprensivo può migliorare la qualità della vita e la funzionalità. Standardizzare la presa in cura può anche agevolare la pianificazione degli studi clinici multicentrici e far emergere aspetti dell'assistenza che richiedono attenzione.

La presa in cura della persona con PKAN richiede una guida predittiva per la persona affetta e per i suoi familiari, il monitoraggio per vigilare sulla comparsa di complicanze e la gestione dei sintomi neurologici. In queste linee guida ci siamo concentrati maggiormente sui problemi specifici della PKAN e sulla loro gestione. Molti dei problemi non specifici che sono associati alle malattie neurologiche croniche possono verificarsi anche nella PKAN. È importante stabilire un monitoraggio di routine e un impegno proattivo nella prevenzione allo scopo di minimizzare tali rischi.

Quelle che seguono sono delle linee guida per la gestione sintomatica della PKAN, precisamente in ambito ortopedico, respiratorio, gastrointestinale, nutrizionale, delle tematiche legate alla terapia del dolore e delle cure palliative, insieme a delle strategie di trattamento dei problemi medici e delle emergenze a cui si va incontro più spesso. Data l'esiguità della letteratura in questo campo, la maggior parte della raccomandazioni si basa sull'opinione di clinici esperti nella presa in cura delle persone con PKAN. Non abbiamo incluso gli approcci standard per la gestione di problemi frequenti, laddove questi non prevedano indicazioni specifiche per la PKAN.

4.9 Nutrizione

La difficoltà nel mangiare è quasi universale nella PKAN. Nel bambino con la forma classica della malattia, questa tipicamente si manifesta sotto forma di una progressiva difficoltà a masticare e deglutire che può essere inizialmente gestita tramite modifiche alla dieta, ma che successivamente porta in tutti i casi a una compromissione dello stato nutrizionale. Molti individui in età più avanzata con PKAN atipica manifestano distonia alimentare, una forma rara di distonia da azione in cui la lingua o la mandibola si bloccano durante l'atto della masticazione e che per essere risolta richiede l'effettuazione di gesti antagonisti o della manipolazione del cibo nella bocca. Queste tecniche, insieme alle modifiche della dieta, sono spesso sufficienti per salvaguardare lo stato nutrizionale negli individui con la forma atipica della malattia. Anche la tera-

pia logopedica, dell'alimentazione e della deglutizione può aiutare a gestire i problemi specifici. Tuttavia, se una persona non è più in grado di sostenere una dieta adeguata tramite nutrizione per bocca a causa della disfagia o delle complicanze respiratorie, si raccomanda l'inserimento di una sonda tramite gastrostomia. Tale posizionamento dovrebbe avvenire prima di una significativa perdita di peso (10% del peso normale) o della comparsa di complicanze da aspirazione. La maggior parte delle persone riesce ancora a gustare il cibo tramite la bocca, ma la nutrizione attraverso la sonda può essere utilizzata per coprire la maggior parte dei pasti allo scopo di assicurare un apporto calorico adeguato. In base alla nostra esperienza, alcune famiglie possono opporre resistenza all'inserimento della sonda perché, su un piano emotivo, la collegano alla progressione della malattia, al fallimento, o più semplicemente a un senso di "resa". Raccomandiamo che in una fase precoce della malattia si definiscano le aspettative circa il fatto che prima o poi potrà essere necessario il ricorso a una sonda per l'alimentazione come misura utile per ottimizzare la qualità della vita. Questo perché l'inserimento della sonda libererà del tempo altrimenti impegnato per la nutrizione orale (che può essere lenta, inefficace ed estenuante) e renderà possibile lo svolgimento di altre attività. Porre l'enfasi sull'inserimento della sonda gastrica come strategia di routine nella gestione della malattia invece che come intervento legato al fine-vita, può aiutare ad alleviare questo tipo di stress e di ansia. In base alla nostra esperienza molte delle famiglie che inizialmente avevano opposto resistenza all'inserimento di una sonda per l'alimentazione, ci hanno successivamente confidato che di aver provato un senso di sollievo dopo l'inserimento della sonda gastrica dicendo che potevano essere più sicuri del fatto che il paziente ricevesse una nutrizione adeguata, che si trattava di una procedura meno pericolosa rispetto alla nutrizione orale per le persone a rischio di aspirazione, e che era migliorata la qualità della vita sia della persona con PKAN sia dei caregiver.

Una postura gravemente compromessa può portare a difficoltà nel mantenere il posizionamento e nel reinserimento della sonda gastrica. È importante prestare molta attenzione al corretto re-inserimento e al monitoraggio del posizionamento della sonda.

4.10 Nutrizione, dieta e integratori

Diversi fattori possono avere un impatto sulla nutrizione nella PKAN inclusi i problemi nella assunzione del cibo, la dismotilità gastrointestinale, e il reflusso gastro-esofageo cronico. In più, le persone con PKAN vanno incontro ad un aumento del dispendio energetico e possono aver bisogno del 5-10% di calorie in più per mantenere un peso sano rispetto a quanto calcolato unicamente sulla base dell'età e del sesso [42].

Le esigenze nutritive sono altrimenti basate sull'età e sullo stato generale di salute. Non vi sono prove di beneficio clinico a seguito di alcun tipo di modifica della dieta o dell'assunzione di integratori nutrizionali nella PKAN. Sconsigliamo l'adozione di una dieta povera in ferro perché porta a carenza di ferro al livello sistemico senza influire in modo significativo sui livelli del ferro nel cervello. Si raccomanda una dieta sana e completa dal punto di vista nutrizionale.

Alcune famiglie hanno provato ad adottare una dieta chetogenica, ma sono disponibili solo resoconti aneddotici contrastanti. Non vi sono prove convincenti di alcun effetto, positivo o negativo, [NdR: della dieta chetogenica] nelle persone con PKAN a causa delle informazioni molto scarse. Nei topi con pantotenato-chinasi 2 difettosa, una dieta chetogenica portava a un peggioramento della loro salute generale e della funzionalità, come previsto sulla base della maggiore richiesta di coenzima A per l'ossidazione degli acidi grassi nei mitocondri [11]. Ne consegue che sconsigliamo la dieta chetogenica per tutte le persone con PKAN. Appoggiamo le famiglie nel desiderio di provare l'introduzione di integratori nutrizionali sperimentali fintantoché i rischi previsti siano di bassa entità e queste comprendano l'incertezza di tali previsioni.

4.11 Salute dentale e orale

La formazione di traumi al livello di bocca, lingua, mandibola e denti è molto comune nella PKAN, come conseguenza della distonia oro-bucco-linguale, dei morsi alla lingua, e dell'impatto diretto a seguito di cadute. La distonia di apertura e di chiusura mandibolare può essere molto invalidante e dolorosa, con connesso rischio di danno o dislocazione dell'articolazione temporomandibolare, grave morso della lingua e ferite da morso alle mani e alle labbra associate a rischio di infezioni secondarie. Quando i gesti antagonisti si rivelano inefficaci, la tossina botulinica può essere efficace nella gestione

della distonia oromandibolare e costituisce un trattamento di prima linea da prendere in considerazione; gli specialisti in otorinolaringoiatria possono avere la maggiore esperienza relativa alle tecniche di iniezione richieste per un buon esito, specialmente nel caso della distonia di apertura mandibolare che può essere molto complicata da trattare senza far peggiorare la disfagia e il rischio di aspirazione. I blocchi-morso applicati sopra i denti o un morso di guardia possono essere efficaci nella prevenzione dei morsi alla lingua sempre che non rechino un rischio di soffocamento. In casi estremi, la asportazione totale dei denti ha alleviato la situazione relativa ai morsi alla lingua e alle labbra ladove la distonia di chiusura mandibolare sia difficile da trattare. Tuttavia, poiché gli interventi odontoiatrici, come tutti gli interventi, recano il rischio di far precipitare verso la crisi distonica nella persone con PKAN, raccomandiamo di adottare un approccio in linea di massima conservativo per quanto riguarda le cure dentali. Oltre all'attenzione verso l'igiene orale quotidiana e alla cura dentale periodica, raccomandiamo di consultare gli esperti in otorinolaringoiatria e chirurgia odontostomatologica (orale) quando indicato.

4.12 Scialorrea (drooling)

La scialorrea è comune nella PKAN a causa della distonia di apertura mandibolare che interferisce con la deglutizione. La maggior parte delle persone gestisce il problema con dei bavaglino nel caso dei bambini o tenendo a portata di mano un fazzoletto per tamponare la saliva. Questo semplice approccio è spesso sufficiente per gestire la scialorrea. Gli agenti anticolinergici, incluso il trihexyphenidyl, comunemente usati per trattare la distonia nella PKAN, possono causare una diminuzione della produzione di saliva, il che può attenuare la scialorrea. Si possono prendere in considerazione il glicopirrolato, i cerotti con scopolamina e le iniezioni di tossina botulinica nelle ghiandole parotidi e sotto-mandibolari se assolutamente necessario, ma non raccomandiamo di ricorrere di routine a interventi medici e chirurgici per la scialorrea a meno che vi sia una morbidity significativa derivante da questo sintomo.

4.13 Vista

L'invalidità visiva è comune nelle persone con PKAN, ma la disabilità derivante da questo tratto rimane in secondo piano rispetto a quella causata dai disturbi neurologici per la maggior parte delle persone. Vi sono, tuttavia, adulti con PKAN in cui la retinopatia sembra essere predominante nel fenotipo clinico per molti anni. Le caratteristiche oculari includono la retinopatia pigmentosa, anomalie dei movimenti oculari e della funzionalità della pupilla, e il blefarospasmo [43]. La maggior parte dei bambini e alcuni adulti manifestano ipovisione in condizioni di scarsa illuminazione e restringimento del campo visivo; queste caratteristiche possono contribuire al verificarsi di cadute. Mentre le anomalie di tipo elettro-fisiologico sono di solito rilevate tramite l'elettroretinografia (ERG), i risultati [NdR: della ERG] non sono di chiara utilità clinica per la maggior parte delle persone con PKAN e non raccomandiamo di effettuare la ERG, fatta eccezione per alcuni rari casi in cui vi sia un'indicazione clinica in tal senso. Si raccomanda di effettuare visite periodiche in clinica oftalmologica. Nei casi in cui il blefarospasmo sia invalidante, si dovrebbero prendere in considerazione le iniezioni di tossina botulinica come prima linea di trattamento.

4.14 Assistenza respiratoria

Le complicanze respiratorie della PKAN sono simili a quelle associate ad altre malattie croniche che causano disfunzioni motorie. Queste includono la polmonite da aspirazione e la malattia polmonare restrittiva da deformità scheletriche. Lo stridore causato da distonia laringea può compromettere la funzionalità respiratoria: per questo tale complicanza impone un monitoraggio attento. Si veda la sezione precedente relativa alla gestione di questa complicanza. La stretta attenzione e il monitoraggio periodico della funzionalità respiratoria è indicato per tutte le persone con PKAN. Raccomandiamo di adottare un regime di igiene polmonare nel caso che la persona con PKAN abbia difficoltà nella gestione delle secrezioni o sia in ogni caso ritenuta a rischio di aspirazione.

4.15 Riabilitazione e mobilità

Le persone con PKAN sviluppano diversi gradi di anomalia del tono, a seconda del decorso e della gravità della loro malattia. Possono svilupparsi tutte

le condizioni dalla distonia alla spasticità alla ridotta mobilità articolare alle contratture. È fondamentale prendersi cura del mantenimento dell'ampiezza di movimento di tutte le articolazioni allo scopo di agevolare la funzionalità ottimale, mantenere una buona postura, promuovere la deambulazione il più a lungo possibile, e minimizzare lo sviluppo di deformità permanenti e delle complicanze secondarie delle contratture. Fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti e medici con esperienza nella riabilitazione sono tutti cruciali per un modello di presa in cura multidisciplinare. La valutazione periodica da parte di esperti in medicina riabilitativa è cruciale per il mantenimento delle abilità funzionali nella PKAN.

Un equipaggiamento medico durevole è spesso vantaggioso e deve essere progettato su misura dei bisogni e degli obiettivi di ogni individuo. Una revisione periodica dell'indosso e del funzionamento è essenziale per andare incontro ai cambiamenti di esigenza. Molte persone con PKAN, per agevolare la sicurezza della mobilità generale richiesta dalle attività quotidiane, hanno bisogno di dispositivi che includono supporti ortopedici, deambulatori, passeggini modificati, carrozzine manuali ed elettriche, ausili di posizione eretta (stander) e stabilizzatori per l'addestramento del cammino (gait trainer). La valutazione degli ambienti a casa, a scuola e al lavoro è indispensabile per consentire l'inserimento di modifiche in base alle necessità.

4.16 Esercizio fisico

Sebbene non vi sia una documentazione a supporto di un particolare programma di esercizio fisico per le persone con PKAN, raccomandiamo di stabilire in una fase precoce della malattia un programma di esercizio fisico che successivamente potrà essere adattato con il mutare delle abilità funzionali. Non vi è una documentazione che supporti la necessità di limitare l'esercizio fisico nella PKAN. Gli obiettivi principali sono quelli di fornire con regolarità delle routine di stretching efficaci e di rafforzamento che siano studiate al livello individuale per le esigenze di ciascuno. Le fluttuazioni della distonia dovrebbero orientare la terapia giorno per giorno. Mantenere delle attività di sollevamento di pesi il più a lungo possibile nel decorso della malattia (per esempio tramite l'uso di stander e gait trainer) può aiutare a preservare la massa ossea e a prevenire la formazione di fratture.

4.17 Gestione delle complicanze scheletriche

Le persone con PKAN sono a rischio di sviluppare complicanze scheletriche secondarie alle anomalie del tono degli arti (distonia, spasticità), mobilità ridotta e osteopenia. Dovrebbero quindi essere tenute sotto osservazione tramite visite cliniche per verificare la comparsa di deformità della colonna vertebrale, sublussazione e dislocazione dell'anca, lesioni della colonna vertebrale, e fratture. Il posizionamento di una pompa per la somministrazione del baclofen, usato frequentemente nelle persone con PKAN per la gestione della distonia, può accentuare la velocità di deviazione scoliotica, come accade in altre malattie [44], sebbene non tutti gli studi supportino tale osservazione [45, 46]. L'approccio da adottare per il monitoraggio e per la gestione segue le linee guida generali per le persone con disabilità simili. Nonostante le preoccupazioni espresse circa il fatto che la postura con estremo opistotono osservata nei bambini con PKAN possa aumentare il rischio di piegatura del catetere e lo sviluppo di sindrome da astinenza da baclofen, gli autori non hanno osservato questo tipo di accadimento.

Il verificarsi di fratture è comune nella PKAN, e un aumento della distonia o della sofferenza dovrebbe sempre far scattare una valutazione sistematica per verificare la presenza di eventuali fratture occulte. Sebbene non vi siano studi che documentino la diminuzione della massa ossea o il maggiore rischio di fratture nelle persone con PKAN, l'osteopenia è comune in altre popolazioni di soggetti che non deambulano, e la nostra esperienza indica che le fratture patologiche/da fragilità nella PKAN sono di solito associate a traumi di minima entità o alla distonia grave. Tali osservazioni suggeriscono che la massa ossea è diminuita nonostante il livello di stress significativo determinato dalla distonia. Per una valutazione della salute delle ossa al baseline, è utile effettuare una scansione DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*). Si raccomanda di incoraggiare lo svolgimento di attività ottimali di sollevamento pesi in aggiunta all'assunzione di livelli adeguati di calcio e vitamina D. Molti casi di bambini che sono andati incontro ad acuto peggioramento della distonia sono stati attribuiti a una frattura occulta di cui non ci si era accorti per molti giorni. È quindi della massima importanza prestare attenzione a questo rischio. L'uso di un tutore al posto del gesso per la gestione delle fratture ridurrà le compli-

canze derivanti dallo specifico dispositivo.

4.18 Parola, linguaggio e comunicazione

Il bambino molto piccolo con PKAN classica può andare incontro a ritardo nello sviluppo della parola e del linguaggio come parte di un quadro più ampio di disabilità intellettiva e dello sviluppo. Anche con una terapia molto intensiva, alcuni bambini non riescono a colmare il gap con i propri coetanei per quanto riguarda il linguaggio. In più, le disfunzioni intellettive e motorie possono rendere sfidanti i metodi alternativi di comunicazione nella PKAN classica. Nei bambini più grandi e negli adulti con PKAN, la capacità di linguaggio non è di solito toccata dalla malattia, ma disartria, palilalia, tachifemia e ipofonia sono comuni disabilità della parola. Per questi individui la terapia logopedica e l'uso di dispositivi per la comunicazione aumentativa sono strumenti utili per preservare la comunicazione. La disfunzione motoria può interferire con la fruibilità di certi dispositivi, ma la volontà di comunicare di solito aiuta le persone a superare le proprie limitazioni e trovare modalità efficaci per far conoscere agli altri i propri bisogni e desideri. Dare un ritmo al discorso con il battito della mano o tramite un dispositivo a ritorno ritardato può migliorare la palilalia e la tachifemia e preservare la comprensibilità del linguaggio. *Il consulto con un logopedista in una fase precoce della malattia, anche con un esperto in comunicazione aumentativa se disponibile, può aiutare a conservare la più ampia gamma di sistemi di comunicazione.*

4.19 Gestione del dolore

Sebbene molte persone con PKAN abbiano, in base ai resoconti dei familiari, una grande tolleranza del dolore, la distonia è spesso causa di sofferenza e agitazione. Il dolore può, a sua volta, far peggiorare la distonia e innescare un circolo che può essere difficile da spezzare. La predominanza della distonia nella PKAN, insieme alle difficoltà nella comunicazione, rendono complessa la valutazione e la gestione. Per questi motivi *è di particolare importanza verificare con sistematica attenzione l'eventuale presenza di qualsiasi causa trattabile di dolore in occasione di ogni episodio di esacerbazione della distonia.* Fratture patologiche, sanguinamento occulto gastrointestinale, infezione occulta, indolenzimento dovuto a punti di pressione, e sublussazione o dislocazione delle articolazioni, sono rischi noti nella PKAN che devono essere esclusi. Una volta prese in considerazione le cause trattabili e ottimizzata la gestione della distonia, il controllo del dolore allo scopo di alleviare il disagio diventa l'obiettivo centrale. La scelta del farmaco per la gestione del dolore non è specifica della PKAN e dovrebbe prendere in considerazione l'età, gli altri farmaci assunti, il quadro respiratorio e lo stato generale di salute. Il coinvolgimento precoce di esperti nella gestione del dolore, inclusi team esperti in cure palliative sia pediatriche sia per pazienti adulti, può alleviare la sofferenza.

4.20 Sonno

Le buone abitudini per quando riguarda il sonno sono fondamentali per ottimizzare qualità della vita e umore, e per ridurre spossatezza, dolore e ansia. I disturbi del sonno non sono di solito un problema nella prima fase del decorso della malattia nella PKAN né rappresentano un problema significativo per la maggior parte dei bambini. Per quanto riguarda gli adulti in uno stadio più avanzato della malattia, sono state descritte situazioni di riduzione della durata e dell'efficacia del sonno [47], e situazioni di difficoltà legate al risveglio. Con il progredire dei sintomi neurologici, un sonno salutare può essere compromesso dai farmaci o dal dolore. Sebbene la distonia scompaia durante il sonno, la persona con PKAN può far fatica a mettersi comoda quando si addormenta, cambiare posizione nel corso della notte, e quindi sperimentare una scarsa qualità del sonno. L'identificazione e la gestione di qualsiasi problema che interferisca con il sonno, insieme allo sviluppo di un buon regime per quanto riguarda le abitudini e gli ambienti del sonno, possono portare un beneficio. Laddove siano necessarie terapie aggiuntive, la melatonina o il cloralio idrato possono aiutare a indurre il sonno. L'aggiunta del clonazepam o di un'altra benzodiazepina la sera, o la modifica dell'orario di assunzione di un farmaco di questo tipo già in uso in modo da assumerlo prima di dormire, può aiutare sia a sedare la persona con PKAN sia ad attenuare distonia e spasticità.

4.21 Convulsioni/crisi epilettiche

Poiché le crisi convulsive non sono una caratteristica specifica della PKAN

[16], si dovrebbe presumere che il loro verificarsi non sia collegato al processo principale della malattia e la gestione delle stesse dovrebbe seguire gli approcci standard.

4.22 Salute sessuale e riproduzione

Gli adulti con PKAN sono in grado di avere relazioni soddisfacenti dal punto di vista sessuale. La capacità riproduttiva sembra presentare delle differenze tra uomini e donne con PKAN. Donne con PKAN hanno concepito e partorito bambini sani senza andare incontro a complicazioni. Uomini con PKAN hanno generato bambini; tuttavia i dati suggeriscono che gli uomini con PKAN potrebbero avere motilità, forma e numerosità ridotta degli spermatozoi, tutti fattori che recano probabilità di ridurre la fertilità (Hayflich, dati non pubblicati). Nonostante questo, *si raccomanda il ricorso alla contraccezione per gli uomini e le donne con PKAN che non desiderano concepire.* Le raccomandazioni rispetto ai metodi anticoncezionali specifici sono identiche a quelle applicate per le persone che non hanno la PKAN.

4.23 Assistenza psichiatrica e comportamentale

Le disabilità psichiatriche colpiscono la maggior parte degli adolescenti e degli adulti con PKAN atipica. Tali problemi spesso si manifestano prima che si raggiunga una diagnosi e possono rendere più complessa l'odissea diagnostica. I sintomi comuni includono irruenza/impulsività, disturbo ossessivo compulsivo, labilità emotiva, ansia e depressione [2,48]. Il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) è un tratto fenotipico comune della PKAN nei bambini [1,33,49] e alcuni bambini possono trarre beneficio dalla [NdR: relativa] terapia. In casi rari si può manifestare psicosi, prima o dopo l'insorgenza dei sintomi neurologici [49-52]. L'inclusione di uno psichiatra nel team di cura può aiutare a gestire questi aspetti in modo tempestivo. La terapia cognitiva comportamentale può giovare alle persone con PKAN. Sebbene in alcuni casi possano essere consigliati dei neurolettici atipici per la gestione delle complicanze psichiatriche e comportamentali della PKAN, la loro tendenza a far precipitare o aggravare il parkinsonismo e provocare distonia acuta o tardiva impone la cautela nell'uso di tali sostanze in questa popolazione.

4.24 Piano di cura d'urgenza per le persone con PKAN

Un piano d'urgenza è un set completo di istruzioni per le famiglie che riassume quando, dove, chi e come contattare il personale dedicato alle emergenze nel caso che la persona con PKAN necessiti di assistenza urgente. Il piano fornisce anche informazioni critiche per i prestatori di soccorso. Nel piano dovrebbero essere elencate le diagnosi della persona con le osservazioni al baseline, i farmaci correntemente in uso, le allergie note ai farmaci, le vaccinazioni effettuate, i problemi che si presentano frequentemente con le specifiche strategie di gestione suggerite, e le informazioni di recapito degli specialisti curanti. Qualora siano stati impiantati dei dispositivi medici (es.: elettrodo DBS, pompa intratecale per il baclofen), vanno inseriti anche i recapiti dei relativi team di assistenza e della ditta produttrice del dispositivo, e bisogna assicurarsi di informare i prestatori di primo soccorso della presenza di tali dispositivi. *Per la persona con PKAN si raccomanda di impostare un piano di cura d'urgenza e di mantenere aggiornato il modulo informativo.* Anche includere un link a queste linee guida o una copia del presente documento può essere utile al team che presta soccorso d'urgenza alla persona con PKAN.

La American Academy of Pediatrics ha sviluppato un modulo informativo d'emergenza per bambini con esigenze speciali che potrebbe essere adatto a bambini e adulti con PKAN (<http://www.acep.org/Clinical-Practice-Management/Emergency-Information-Form-for-Children-With-Special-Health-Care-Needs/>). Mantenere aggiornato il modulo informativo garantisce che la complicata anamnesi della persona sia riassunta in modo sintetico e sia a portata di mano nel momento in cui vi è il maggior bisogno di consultarla. Tale modulo dovrebbe essere compilato insieme al medico curante e dovrebbe essere rivisto e aggiornato almeno una volta all'anno.

4.25 Vaccinazioni

Per i bambini e gli adulti con PKAN si dovrebbe seguire l'approccio standard alla vaccinazione utilizzato per le persone con disabilità simili. Non vi sono effetti immunologici noti derivanti dalla PKAN che alterino la risposta vaccinale o che determinino controindicazione alla vaccinazione.

4.26 Istruzione

Per tutte le persone con PKAN, *affrontare le esigenze educative correnti e in corso di cambiamento è una grande priorità*. La scuola fornisce opportunità educative e sociali di valore. Quindi *dovrebbe essere intrapreso qualsiasi sforzo per andare incontro alle esigenze speciali con l'obiettivo di ottenere la massima funzionalità*. Le risorse educative devono essere valutate spesso e modulate man mano che la malattia progredisce. Le valutazioni periodiche dovrebbero includere una visita neuro-psicologica che prende in considerazione le difficoltà motorie [53, 54]. Molte persone con PKAN saranno idonee a programmi educativi ad hoc che garantiscano che un bambino con disabilità stia frequentando una scuola primaria o secondaria che è in grado di soddisfare le sue esigenze specifiche e ottimizzare il suo ambiente di apprendimento. I programmi educativi ad hoc dovrebbero anche includere la terapia fisica, occupazionale e logopedica in base alle necessità.

Altri aspetti che richiedono attenzione nell'ambito scolastico sono i seguenti: modifiche per andare incontro alle difficoltà deambulatorie e all'uso della carrozzina; gestione del disturbo da deficit di attenzione/iperattività e di altri sintomi neuropsichiatrici; limitazioni dovute a disabilità visive e della parola; esigenza di risorse per la comunicazione aumentativa; e assistenza per l'alimentazione e l'uso dei servizi igienici.

Persone con forme più lievi di PKAN possono laurearsi, frequentare corsi di formazione, o entrare a far parte della forza lavoro. Massimizzare le opportunità di coinvolgimento intellettuale e sociale è un obiettivo importante. Poiché le disabilità neuropsichiatriche possono influire sul successo accademico, l'attenzione alla loro gestione contribuirà al buon andamento a scuola e sul lavoro.

4.27 Supporto psico-sociale

È importante fornire il supporto adeguato alle famiglie al momento della diagnosi, ed è anche importante il contributo fornito in modo continuativo man mano che le famiglie si attrezzano per gestire questa malattia cronica e progressiva. L'isolamento è una difficoltà frequente per gli adolescenti e i giovani adulti con PKAN, che vanno incontro a progressive limitazioni per quanto riguarda l'autonomia di comunicazione e di movimento. I sistemi di supporto esistenti per queste persone variano da paese a paese, ma possono includere programmi per le attività diurne e per il lavoro, e programmi ricreativi per giovani adulti. Tali programmi hanno anche il vantaggio di fornire momenti ricreativi anche per i caregiver che di solito sono familiari. Può essere anche molto utile mettersi in contatto con altri adolescenti e giovani adulti tramite la NBIA Alliance. Tramite questa rete anche i caregiver possono trovare un supporto nelle altre persone che affrontano problemi simili ai loro e condividere idee ed esperienze tramite gli incontri delle famiglie, i servizi di contatto tramite internet (listserv) e altri forum (si veda la sezione Risorse Chiave qui sotto). Infine, man mano che la PKAN avanza, alcune persone saranno riferite all'assistenza in hospice o alle cure palliative con un'attenzione alla gestione del dolore e alla qualità della vita. Il modello moderno delle cure palliative in ambito pediatrico può costituire un'eccellente risorsa sia per il supporto medico sia per quello psico-sociale.

4.28 Cure palliative e di fine vita

Le cure palliative per le persone con PKAN possono alleviare la sofferenza man mano che le loro disabilità peggiorano. *Si incoraggia il coinvolgimento precoce del team dedicato alle cure palliative a cui si può ricorrere in qualsiasi momento dopo la diagnosi*. L'assistenza è concentrata sul miglioramento della qualità di vita tramite il sollievo dei sintomi e la prestazione delle cure psicologiche, sociali e spirituali, considerazione che talvolta si trasalascia nel caso dei bambini e dei giovani adulti. La medicina palliativa può essere affiancata all'assistenza medica di routine (inclusa la terapia corrente) in qualsiasi fase di una malattia. Quando opportuno, il team di cura palliativa può essere anche responsabile della formulazione di un piano personalizzato per il fine vita che rifletta la volontà della persona e della famiglia, oltre a prevedere come pianificare la gestione del fine vita in situazioni critiche e d'urgenza. È probabile che tale piano muti nel corso del tempo e che richieda diversi ordini di considerazione man mano che la malattia progredisce. Si può preparare una direttiva avanzata con l'aiuto di professionisti delle cure palliative che illustri preferenze, desideri, credenze e valori per le decisioni relative al fine vita, inclusa la donazione di cervello e organi per la ricerca. I clinici trarranno grande supporto da queste dichiarazioni nel prendersi cura di persone con limitate capacità comunicative e decisionali [55-58].

5. Il ruolo delle organizzazioni laiche di advocacy NBIA

In base alla nostra esperienza la maggior parte delle famiglie cerca infine il contatto con altre famiglie PKAN ed entra a far parte di questa comunità, ma molte non sono pronte a farlo nelle prime fasi successive alla diagnosi. La NBIA Alliance è una federazione internazionale di organizzazioni di famiglie che si occupano di advocacy per le malattie NBIA. Al 2016, l'alleanza comprende otto organizzazioni provenienti da otto paesi che includono Canada, Francia, Germania, Italia, Olanda, Spagna, Svizzera e Stati Uniti d'America. Condividendo una visione comune, i membri dell'alleanza lavorano insieme per promuovere la consapevolezza sulle malattie NBIA e per promuovere e sostenere la ricerca. Offrono alle famiglie l'opportunità di entrare in contatto e condividere le proprie esperienze. Forum via email, gruppi chiusi su Facebook, programmi di networking, e un punto di incontro internazionale presso RareConnect (<https://www.rareconnect.org/en/community/neurodegeneration-with-brain-iron-accumulation-nbia>) facilitano la discussione tra individui e famiglie di tutto il mondo. Gli incontri delle famiglie, che si tengono con cadenza periodica in sedi che cambiano di volta in volta, forniscono alle famiglie aggiornamenti sugli ultimi sviluppi in ambito di ricerca e terapie e promuovono il networking e il supporto tramite gli interventi degli speaker, i workshop e i momenti di socializzazione per adulti e bambini. Ci si può mettere in contatto con queste organizzazioni tramite i loro siti web, per via telefonica, per posta tradizionale o elettronica. Si veda la sezione Risorse Chiave per ulteriori informazioni.

6. Considerazioni conclusive

Con l'aumento della nostra conoscenza della storia naturale della PKAN e l'approdo all'era delle terapie modificanti la malattia, le nostre raccomandazioni muteranno per riflettere tali avanzamenti. Queste linee guida intendono essere un documento vivo che trarrà beneficio dalla continua riesamina e revisione. Non vediamo l'ora che arrivi il momento in cui il nostro intervento possa mutare sostanzialmente il decorso di questa malattia devastante.

Contributo degli autori

Penelope Hogarth, Allison Gregory, Susan J. Hayflick: ricerca bibliografica, figure, disegno degli studi, raccolta dati, analisi dei dati, interpretazione dei dati, scrittura ed editing del manoscritto.

Manju A. Kurian: disegno degli studi, scrittura ed editing del manoscritto.

Barbara Csányi, Tamara Zagustin, Tomasz Kmiec, Patricia Wood, Angelika Klucken, Natale Scalise, Francesca Sofia, Thomas Klopstock, Giovanna Zorzi, Nardo Nardocci: scrittura ed editing del manoscritto.

Finanziamenti

Questo lavoro è stato finanziato dalla NBIA Disorders Association, Hoffnungsbaum e.V., e dalla Associazione Italiana Sindromi Neurodegenerative da Accumulo di Ferro (AISNAF).

Ringraziamenti

Siamo grati alle persone con PKAN e ai loro familiari, che nel corso degli ultimi trent'anni ci hanno insegnato come prenderci cura di loro nella maniera migliore, e ai nostri colleghi clinici di tutto il mondo che con la loro cura quotidiana migliorano le vite delle persone. Grazie a Mark Karakouris MD, DDS per la guida sulla gestione delle complicanze al livello di salute orale. Questo lavoro ha ricevuto supporto in natura da parte della Commissione Europea nell'ambito del Settimo Programma Quadro (FP7/2007-2013, HEALTH-F2-2011, grant agreement No. 277984, TIRCON).

Risorse chiave

NBIAcure.org	informazioni per famiglie, medici e ricercatori
NBIAdisorders.org	informazioni, supporto, opportunità per la ricerca
NBIAalliance.org	alleanza internazionale dei gruppi di advocacy dei pazienti NBIA
TIRCON.eu	informazioni per medici e ricercatori sul lavoro del consorzio TIRCON (Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration)

- [3] B. Zhou, S.K. Westaway, B. Levinson, M.A. Johnson, J. Gitschier, S.J. Hayflick, A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome, *Nat. Genet.* 28 (4) (2001) 345–349.
- [4] M.B. Hartig, K. Hortnagel, B. Garavaglia, et al., Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation, *Ann. Neurol.* 59 (2) (2006) 248–256.
- [5] K.D. Sethi, R.J. Adams, D.W. Loring, T. el Gammal, Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations, *Ann. Neurol.* 24 (5) (1988) 692–694.
- [6] F.A. Baumeister, D.P. Auer, K. Hortnagel, P. Freisinger, T. Meitinger, The eye-of-the-tiger sign is not a reliable disease marker for Hallervorden-Spatz syndrome, *Neuropediatrics* 36 (3) (2005) 221–222.
- [7] L. Chiapparini, M. Savoirdo, S. D'Arrigo, et al., The "eye-of-the-tiger" sign may be absent in the early stages of classic pantothenate kinase associated neurodegeneration, *Neuropediatrics* 42 (4) (2011) 159–162.
- [8] R.F. Delgado, P.R. Sanchez, H. Speckter, et al., Missense PANK2 mutation without "eye of the tiger" sign: MR findings in a large group of patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN), *Journal of magnetic resonance imaging: JMIR* 35 (4) (2012) 788–794.
- [9] A. Tomic, I. Petrovic, M. Svetel, V. Dobricic, N. Dragasevic Miskovic, V.S. Kostic, Pattern of disease progression in atypical form of pantothenate-kinase-associated neurodegeneration (PKAN) - prospective study, *Parkinsonism Relat. Disord.* 21 (5) (2015) 521–524.
- [10] A. Rana, E. Seinen, K. Siudeja, et al., Pantethine rescues a drosophila model for pantothenate kinase-associated neurodegeneration, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107 (15) (2010) 6988–6993.
- [11] D. Brunetti, S. Dusi, C. Giordano, et al., Pantethine treatment is effective in recovering the disease phenotype induced by ketogenic diet in a pantothenate kinase-associated neurodegeneration mouse model, *Brain J. Neurol.* 137 (Pt 1) (2014) 57–68.
- [12] B. Srinivasan, M. Baratashvili, M. van der Zwaag, et al., Extracellular 4'-phosphopantetheine is a source for intracellular coenzyme A synthesis, *Nat. Chem. Biol.* 11 (10) (2015) 784–792.
- [13] E.C. Dooling, W.C. Schoene, E.P. Richardson Jr., Hallervorden-Spatz syndrome, *Arch. Neurol.* 30 (1) (1974) 70–83.
- [14] G. Cossu, G. Abbruzzese, G. Matta, et al., Efficacy and safety of deferiprone for the treatment of pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) and neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): results from a four years follow-up, *Parkinsonism Relat. Disord.* 20 (6) (2014) 651–654.
- [15] G. Zorzi, F. Zibordi, L. Chiapparini, et al., Iron-related MRI images in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: results of a phase II pilot trial, *Mov. Disord.* 26 (9) (2011) 1756–1759.
- [16] Gregory A, Hayflick S.J. Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. 2002 Aug 13 [Updated 2013 Jan 31]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993- 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1490/>
- [17] B.M. Schramm, B.A. Orser, Dystonic reaction to propofol attenuated by benztropine (cogentin), *Anesth. Analg.* 94 (5) (2002) 1237–1240 (table of contents).
- [18] I. Balas, N. Kovacs, K. Hollody, Staged bilateral stereotactic pallidotomy for life-threatening dystonia in a child with Hallervorden-Spatz disease, *Mov. Disord.* 21 (1) (2006) 82–85.
- [19] J. Hinkelbein, A. Kalenka, M. Alb, Anesthesia for patients with pantothenate-kinase-associated neurodegeneration (Hallervorden-Spatz disease) - a literature review, *Acta Neuropathol.* 18 (3–4) (2006) 168–172.
- [20] R. Sinha, G. Biyani, S. Bhattacharjee, Anaesthetic management of a child with pantothenate kinase-associated neurodegeneration, *Indian J Anaesth* 59 (1) (2015) 43–46.
- [21] A.L. Albright, S.S. Ferson, Intraventricular baclofen for dystonia: techniques and outcomes. Clinical article, *J. Neurosurg. Pediatr.* 3 (1) (2009) 11–14.
- [22] B.G. Rocque, A.A. Leland, Intraventricular vs intrathecal baclofen for secondary dystonia: a comparison of complications, *Neurosurgery* 70 (2 Suppl Operative) (2012) 321–325 (discussion 5–6).
- [23] M. Turner, H.S. Nguyen, A.A. Cohen-Gadol, Intraventricular baclofen as an alternative to intrathecal baclofen for intractable spasticity or dystonia: outcomes and technical considerations, *J. Neurosurg. Pediatr.* 10 (4) (2012) 315–319.
- [24] P. Castelnaud, M. Zilbovicius, M.J. Ribeiro, L. Hertz-Pannier, H. Ogier, P. Evrard, Striatal and pontocerebellar hypoperfusion in Hallervorden-Spatz syndrome, *Pediatr. Neurol.* 25 (2) (2001) 170–174.
- [25] M.A. Mikati, A. Yehya, H. Darwish, P. Karam, Y. Comair, Deep brain stimulation as a mode of treatment of early onset pantothenate kinase-associated neurodegeneration, *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* 13 (1) (2009) 61–64.
- [26] L. Timmermann, K.A. Pauls, K. Wieland, et al., Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation, *Brain J. Neurol.* 133 (Pt 3) (2010) 701–712.
- [27] E.L. Air, J.L. Ostrem, T.D. Sanger, P.A. Starr, Deep brain stimulation in children: experience and technical pearls, *J. Neurosurg. Pediatr.* 8 (6) (2011) 566–574.
- [28] D.E. Lumsden, M. Kaminska, H. Gimeno, et al., Proportion of life lived with dystonia inversely correlates with response to pallidal deep brain stimulation in both primary and secondary childhood dystonia, *Dev. Med. Child Neurol.* 55 (6) (2013) 567–574.
- [29] M. Kaminska, D.E. Lumsden, K. Ashkan, I. Malik, R. Selway, J.P. Lin, Rechargeable deep brain stimulators in the management of paediatric dystonia: well tolerated with a low complication rate, *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 90 (4) (2012) 233–239.
- [30] H. Tsukamoto, K. Inui, M. Taniike, et al., A case of Hallervorden-Spatz disease: progressive and intractable dystonia controlled by bilateral thalamotomy, *Brain and Development* 14 (4) (1992) 269–272.
- [31] C.R. Justesen, R.D. Penn, J.S. Kroin, R.T. Egel, Stereotactic pallidotomy in a child with Hallervorden-Spatz disease. Case report, *J. Neurosurg.* 90 (3) (1999) 551–554.
- [32] M. Kyriagis, P. Grattan-Smith, A. Scheinberg, C. Teo, N. Nakaji, M. Waugh, Status dystonicus and Hallervorden-Spatz disease: treatment with intrathecal baclofen and pallidotomy, *J. Paediatr. Child Health* 40 (5–6) (2004) 322–325.
- [33] N. Nardocci, V. Rumi, M.L. Combi, L. Angelini, D. Mirabile, M.G. Bruzzone, Complex tics, stereotypies, and compulsive behavior as clinical presentation of a juvenile progressive dystonia suggestive of Hallervorden-Spatz disease [letter], *Mov. Disord.* 9 (3) (1994) 369–371.
- [34] V. Scarano, M.T. Pellecchia, A. Filla, P. Barone, Hallervorden-Spatz syndrome resembling a typical Tourette syndrome, *Mov. Disord.* 17 (3) (2002) 618–620.
- [35] V. Roessner, K.J. Plessen, A. Rothenberger, et al., European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment, *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 20 (4) (2011) 173–196.
- [36] N.M. Allen, J.P. Lin, T. Lynch, M.D. King, Status dystonicus: a practice guide, *Dev. Med. Child Neurol.* 56 (2) (2014) 105–112.
- [37] A. Fasano, F. Bove, A.E. Lang, The treatment of dystonic tremor: a systematic review, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85 (7) (2014) 759–769.
- [38] V. Kiriakakis, K.P. Bhatia, N.P. Quinn, C.D. Marsden, The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases, *Brain J. Neurol.* 121 (Pt 11) (1998) 2053–2066.
- [39] S. Rafizadeh, J.L. Long, Pantothenate kinase-associated neurodegeneration causing paradoxical vocal fold motion, *J. Voice* 27 (5) (2013) 642–643.
- [40] A. Blitzer, M.F. Brin, Laryngeal dystonia: a series with botulinumtoxin therapy, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 100 (2) (1991) 85–89.
- [41] G.A. Grillone, A. Blitzer, M.F. Brin, D.J. Annino Jr., M.H. Saint-Hilaire, Treatment of adductor laryngeal breathing dystonia with botulinumtoxin type A, *Laryngoscope* 104 (1 Pt 1) (1994) 30–32.
- [42] S. Williams, A. Gregory, P. Hogarth, S.J. Hayflick, M.B. Gillingham, Metabolism and energy requirements in pantothenate kinase-associated neurodegeneration, *Mol. Genet. Metab.* 110 (3) (2013) 336–341.
- [43] R.A. Egan, R.G. Weleber, P. Hogarth, et al., Neuro-ophthalmologic and electroretinographic findings in pantothenate kinase-associated neurodegeneration (formerly Hallervorden-Spatz syndrome), *Am J. Ophthalmol.* 140 (2) (2005) 267–274.
- [44] G.M. Ginsburg, A.J. Lauder, Progression of scoliosis in patients with spastic quadriplegia after the insertion of an intrathecal baclofen pump, *Spine* 32 (24) (2007) 2745–2750.
- [45] H. Senaran, S.A. Shah, A. Presedo, K.W. Dabney, J.W. Glutting, F. Miller, The risk of progression of scoliosis in cerebral palsy patients after intrathecal baclofen therapy, *Spine* 32 (21) (2007) 2348–2354.
- [46] J.S. Shilt, L.P. Lai, M.N. Cabrera, J. Frino, B.P. Smith, The impact of intrathecal baclofen on the natural history of scoliosis in cerebral palsy, *J. Pediatr. Orthop.* 28 (6) (2008) 684–687.
- [47] M.L. Fantini, G. Cossu, A. Molari, et al., Sleep in genetically confirmed pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a video-polysomnographic study, *Parkinson's Disease* 2010 (2010) 342834.
- [48] M.T. Pellecchia, E.M. Valente, L. Cif, et al., The diverse phenotype and genotype of pantothenate kinase-associated neurodegeneration, *Neurology* 64 (10) (2005) 1810–1812.
- [49] C. Marelli, S. Piacentini, B. Garavaglia, F. Girotti, A. Albanese, Clinical and neuropsychological correlates in two brothers with pantothenate kinase-associated neurodegeneration, *Mov. Disord.* 20 (2) (2005) 208–212.
- [50] P. del Valle-Lopez, R. Perez-Garcia, R. Sanguino-Andres, E. Gonzalez-Pablos, Adult onset Hallervorden-Spatz disease with psychotic symptoms, *Actas Esp. Psiquiatr.* 39 (4) (2011) 260–262.
- [51] O. Oner, P. Oner, G. Deda, D. Icagasioglu, Psychotic disorder in a case with Hallervorden-Spatz disease, *Acta Psychiatr. Scand.* 108 (5) (2003) 394–397 (discussion 7–8).
- [52] Y. Pawar, G. Kalra, S. Sonavane, N. Shah, A case of Hallervorden-Spatz disease presenting as catatonic schizophrenia, *Indian J. Psychiatry* 55 (4) (2013) 386–389.
- [53] K. Freeman, A. Gregory, A. Turner, P. Blasco, P. Hogarth, S. Hayflick, Intellectual and adaptive behaviour functioning in pantothenate kinase-associated neurodegeneration, *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR* 51 (Pt. 6) (2007) 417–426.
- [54] R. Mahoney, R. Selway, J.P. Lin, Cognitive functioning in children with pantothenate kinase-associated neurodegeneration undergoing deep brain stimulation, *Dev. Med. Child Neurol.* 53 (3) (2011) 275–279.
- [55] M. Levetown, American Academy of Pediatrics Committee on B. Communicating with children and families: from everyday interactions to skill in conveying distressing information, *Pediatrics* 121 (5) (2008) e1441–e1460.
- [56] J.D. Lotz, R.J. Jox, G.D. Borasio, M. Fuhrer, Pediatric advance care planning: a systematic review, *Pediatrics* 131 (3) (2013) e873–e880.
- [57] J.D. Lotz, R.J. Jox, G.D. Borasio, M. Fuhrer, Pediatric advance care planning from the perspective of health care professionals: a qualitative interview study, *Palliat. Med.* 29 (3) (2015) 212–222.
- [58] A. Morstad Boldt, F. Yusuf, B.P. Himelstein, Perceptions of the term palliative care, *J. Palliat. Med.* 9 (5) (2006) 1128–1136.