

Διμηνιαία έκδοση της
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
Αθκμάνος 10, Αθήνα 115 28
Τηλ.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Ν. Γρηγοριάδης
Αντιπρόεδρος: Θ. Αβραμίδης
Γ. Γραμματέας: Κ. Βαδικόλιας
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ
Μέλη: Κ. Βουμβουράκης
Κ. Κυλιντρέας
Ν. Τριανταφύλλου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ν. Γρηγοριάδης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΘΕΜΑΤΙΚΟΥ ΤΕΥΧΟΥΣ

Σ. Μποσταντζοπούλου
Σ. Κοντσιώτης
Λ. Στεφανής

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Βαδικόλιας - Γ. Τσιβγούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μ. Βικελής
Σ. Γιαννόπουλος
Ε. Δαρδιώτης
Γ. Δερετζή
Ε. Καπάκη
Γ. Ρούντολφ

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκάρακη - Μ. Συντροφιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Συντροφιού

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αθκμάνος 10,
Αθήνα ΤΚ 115 28

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
136 71, Χαμόμυθο Αχαρνών
Τηλ.: 210 34.10.436 - 1, Fax: 210.34.25.967
www.lyhnia.com

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:
7159ISSN 1106 - 3106

Νευρολογία

www.jneurology.gr

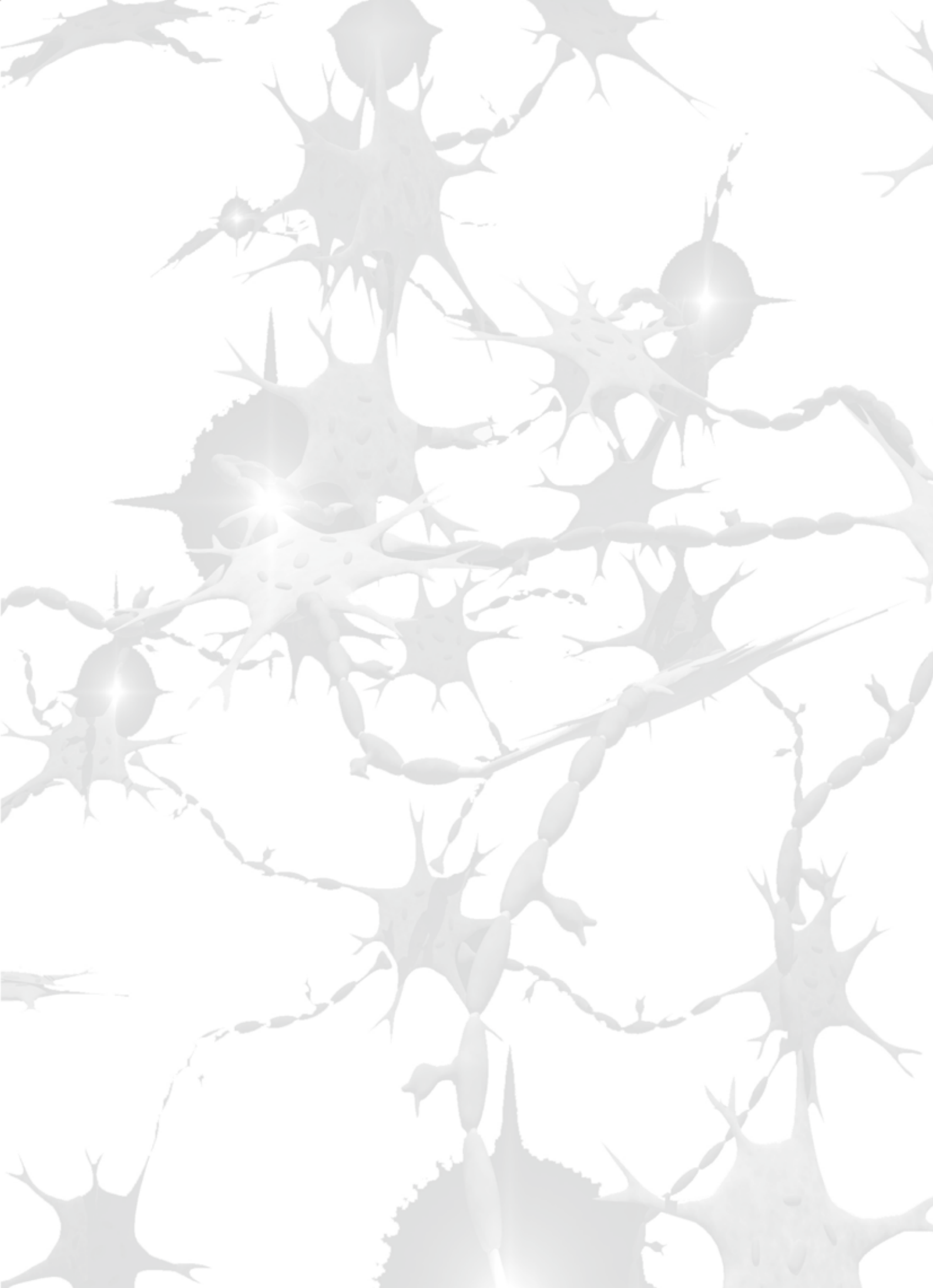
Τόμος 26, Τεύχος 5, Σεπτέμβριος - Οκτώβριος 2017

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

- ▲ ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΤΡΟΜΟΣ: ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ
Στάθης Π., Λεονάρδος Α. 6
- ▲ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΧΟΡΕΙΑ
Μπρέζα Μ., Κούτσας, Καραδήμα Γ., Πάνας Μ., Πόταγας Κ. 16
- ▲ ΜΥΟΚΛΟΝΟΣ
Κατσαρού Ζ., Μποσταντζοπούλου Σ. 25
- ▲ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΟΨΙΜΗ ΔΥΣΚΙΝΗΣΙΑ
Γιαννάκης Α., Κοντσιώτης Σ. 32
- ▲ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΑΤΑΞΙΕΣ
*Προβατάς Α., Σταμάτη Π., Μπέλλου Ε., Μαρογιάννη Χρ., Τσιμούρτου Β.,
Χατζηγεωργίου Γ.* 37
- ▲ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΕΣ ΥΠΕΡΚΙΝΗΣΙΕΣ
Πονς Ρ., Στεφανής Λ. 42

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ



Official Journal of the
Hellenic Neurological Society
10, Alkmanos str., Athens
Tel.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr
e-submission: submission@jneurology.gr

HNS BOARD OF DIRECTORS

President: N. Grigoriadis
Vice President: T. Avramidis
Gen Secretary: K. Vadikolias
Treasurer: J. Rudolf
Members: K. Voumvourakis
K. Kilintireas
N. Triantafyllou

EDITOR IN CHIEF

N. Grigoriadis

SPECIAL ISSUE EDITORS

S. Bostantjopoulou
S. Konitsiotis
L. Stefanis

EDITORS

K. Vadikolias - G. Tsvigoulis

ASSOCIATE EDITORS

M. Vikelis
S. Giannopoulos
E. Dardiotis
G. Deretzi
E. Kapaki
G. Rudolf

HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

TECHNICAL MANAGEMENT

M. Syntrofiou

WED-EDITION

HNS secretariat

OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY
10 Alkmanos str, Athens
115 28 - Greece

PRINTED EDITION AND PDFs

Lychnia S.A.
7 Andravidas str., Athens
136 71, Hamomilo Aharnon
Tel.: 210 34.10.436 - 1, Fax: 210.34.25.967
www.lychnia.com

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Νευρολογία

www.jneurology.gr

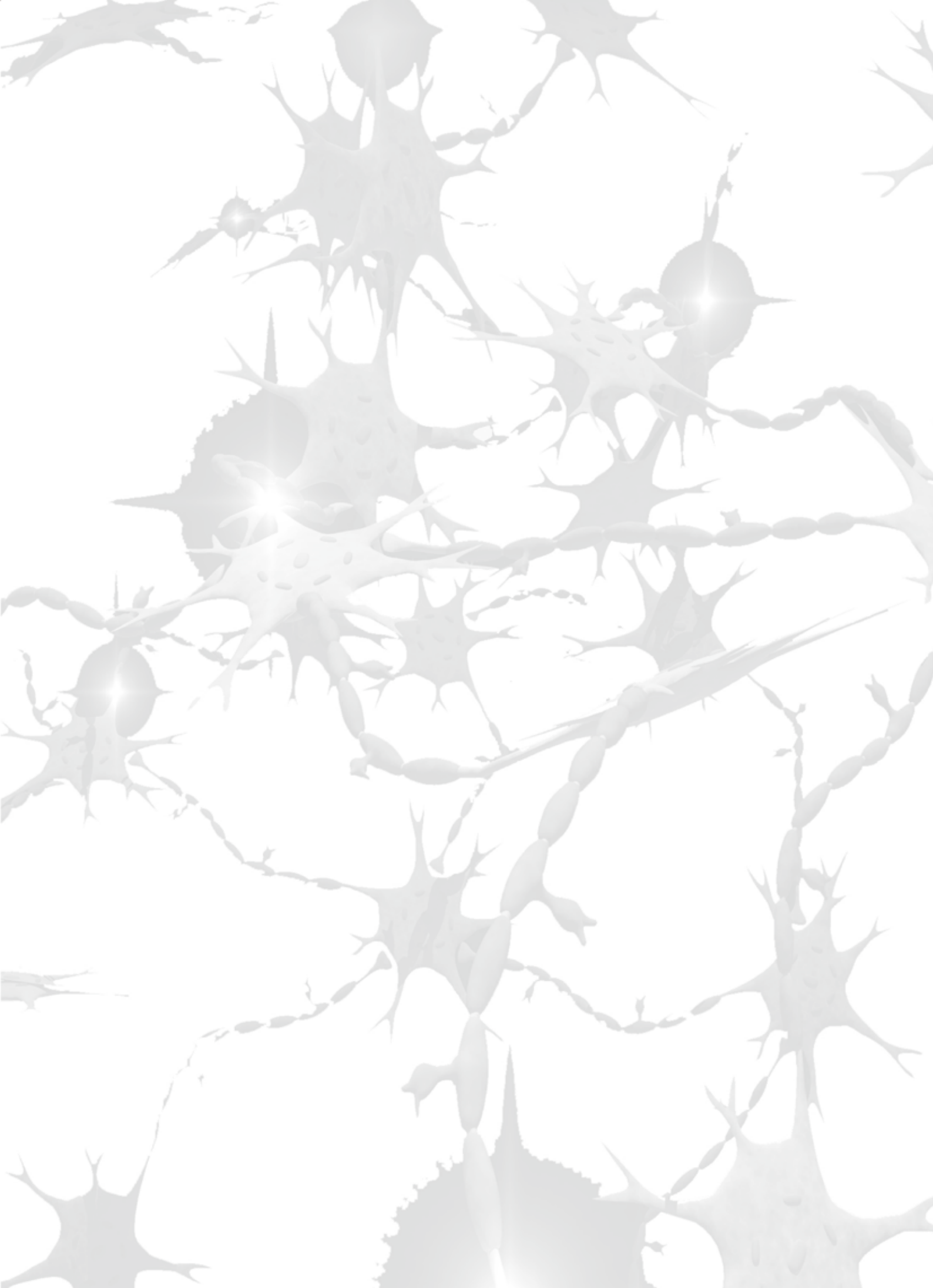
Volume 26:5 September - October 2017

Contents

REVIEWS

- ▲ DEVELOPMENTS IN ESSENTIAL TREMOR
Stathis G. P., Leonardos A. 6
- ▲ CLINICAL APPROACH OF THE PATIENT WITH CHOREA
Breza M., Koutsis G., Karadima G., Panas M., Potagas C. 16
- ▲ MYOCLONUS
Katsarou Z., Bostantjopoulou S. 25
- ▲ DEVELOPMENTS IN TARDIVE DYSKINESIA
Giannakis A., Konitsiotis S. 32
- ▲ HEREDITARY ATAXIAS
*Provatas A., Stamati P., Bellou E., Marogianni Ch. Tsimourtou V.,
Chatzigeorgiou G.* 37
- ▲ PAROXYSMAL DYSKINESIAS
Pons R., Stefanis E. L. 42

NEWS



δραστηριότητες συνεδρίου βιβλία

Άρθρα...



ημερίδες
νευρολογικά
νεύρα
ενημέρωση

«Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ»

«Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις»

«Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο»

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΤΡΟΜΟΣ: ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Στάθης Π.¹, Λεονάρδος Α.²

¹ Νευρολογικό Τμήμα Νοσοκομείο Mediterraneo

² Β' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ

Περίληψη

Με τη λέξη «τρόμος» ορίζουμε μια διαταραχή της κίνησης που χαρακτηρίζεται από ακούσιες, ρυθμικές, ημιτονοειδείς ταλαντώσεις ενός τμήματος του σώματος. Παρόλο που ο ιδιοπαθής τρόμος (IT) θεωρείται ως η πιο συνηθισμένη κινητική διαταραχή, μέχρι και σήμερα η διάγνωση του τίθεται εξ αποκλεισμού. Στα κλινικά σημεία του IT συμπεριλαμβάνονται διάφορα κινητικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένου του τρόμου και της αταξίας, καθώς και μερικά μη κινητικά χαρακτηριστικά, όπως πιθανά νοητικές διαταραχές και διαταραχές της προσωπικότητας. Παθολογοανατομικές μελέτες σε ασθενείς με IT αποκαλύπτουν πολλαδιά διαφορετικά πρότυπα παθολογίας. Η αναδυόμενη άποψη είναι ότι ο IT μπορεί να αποτελεί μια οικογένεια ασθενειών, με κοινό χαρακτηριστικό την παρουσία κινητικού τρόμου, αλλά να διαφοροποιείται περαιτέρω σε αιτιολογικό, κλινικό και παθολογοανατομικό επίπεδο. Παρά την μεγάλη συχνότητα εμφάνισης του IT, η πρόοδος στον τομέα της αντιμετώπισης του είναι περιορισμένη εξαιτίας της δυσχέρειας κατανόησης των βασικών γενεσιουργών υποστρωμάτων του.

Λέξεις ευρετηρίου: Τρόμος, ιδιοπαθής τρόμος, νόσος Πάρκινσον, διάγνωση, θεραπεία

DEVELOPMENTS IN ESSENTIAL TREMOR

Stathis G. P.¹, Leonardos A.²

¹ Department of Neurology, Mediterraneo Hospital, Athens

² 2d Dept of Neurology, Athens

Abstract

Tremor has been defined as a movement disorder characterized by involuntary, rhythmic, sinusoidal oscillations of a part of the body. Although essential tremor (ET) has been considered as the most common movement disorder, it has largely remained a diagnosis of exclusion. The clinical spectrum of ET consists of several motor features, including tremor and ataxia, and of several non-motor features, including possible cognitive impairment and personality disturbances. Postmortem studies are revealing several different patterns of pathology. The emerging view is that ET might be a family of diseases, unified by the presence of kinetic tremor, but further characterized by etiological, clinical and pathological heterogeneity. Progress in the therapeutical field is rather limited because of the poor understanding of many of the underlying conditions.

Key words: Tremor, essential tremor, Parkinson's disease, diagnosis, treatment

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΤΡΟΜΩΝ

Με τη λέξη «τρόμος» ορίζουμε μια διαταραχή της κίνησης που χαρακτηρίζεται από ακούσιες, ρυθμικές, ημιτονοειδείς ταλαντώσεις ενός τμήματος του σώματος (π.χ. ενός άκρου).¹

Ο τρόμος είναι η πιο κοινή κινητική διαταραχή. Είναι δε ποικίλης αιτιολογίας. Η ταξινόμησή του είναι κλινική και βασίζεται σε φαινομενολογικά χαρακτηριστικά όπως η τοπογραφική κατανομή, η σχετική επικράτησή του σε ανάπαυση του μέλους (τρόμος ηρεμίας ή

ανάπαυσης), όταν το μέλος διατηρεί μια θέση ενάντια στην επίδραση της βαρύτητας (τρόμος θέσης), καθώς και κατά την εκδήλωση από το μέλος κινητικού έργου (τρόμος ενεργείας ή δράσης). Αλλά χαρακτηριστικά του αποτελούν το εύρος, η συχνότητα αλλά και η συνύπαρξή του με επιπρόσθετα συμπτώματα ή σημεία, τα οποία μπορεί να παραπέμπουν σε παρκινσονισμό, νευροπάθεια, μεταβολική διαταραχή κ.λπ.

Σε αρκετές περιπτώσεις, ο συνδυασμός ενός λεπτομερούς ιστορικού με μια προσεκτική κλινική εξέταση

Πίνακας 1

Φυσιολογικός Τρόμος
Επαυξημένος Φυσιολογικός Τρόμος
Σύνδρομα Ιδιοπαθούς Τρόμου
• Κλασσικός Ιδιοπαθής Τρόμος
• Ορθοστατικός Τρόμος
• Εξαρτώμενος από το έργο και τη θέση (task and position-specific tremor)
• Πρωτοπαθής Τρόμος Γραφής
• Μεμονωμένος Τρόμος Φωνής
• Ακαθόριστος Τρόμος
Σύνδρομα Δυστονικού Τρόμου
• Δυστονία Σχετιζόμενη με Τρόμο (dystonia associated with tremor)
• Δυστονικός Τρόμος
• Τρόμος Σχετιζόμενος με Γενετικό Υπόστρωμα Δυστονίας (dystonia gene-associated tremor)
Παρκινσονικός Τρόμος
• Τύπος I, Κλασσικός Παρκινσονικός Τρόμος : Τρόμος Ανάπαυσης, ή Τρόμος Ανάπαυσης και Θέσης / Δράσης ίδιας συχνότητας
• Τύπος II, Τρόμος Ανάπαυσης και Θέσης / Δράσης διαφορετικής συχνότητας
• Τύπος III, Αμιγής Τρόμος Θέσης / Δράσης
Μονοσυμπτωματικός Τρόμος Ανάπαυσης
Σύνδρομα Παρεγκεφαλιδικού Τρόμου
Τρόμος Holmes
Σύνδρομα Τρόμου Υπερώας
Ιδιοπαθής Τρόμος Υπερώας
Συμπτωματικός Τρόμος Υπερώας

μας επιτρέπει τη διαφορική διάγνωση και, πιθανά, την αποτελεσματική αντιμετώπιση. Ωστόσο, το ποσοστό λανθασμένης διάγνωσης παραμένει υψηλό και, συχνά, οι διάφορες μορφές τρόμου είναι δύσκολο να ταξινομηθούν με το τρέχον σύστημα ταξινόμησης. Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται η ταξινόμηση του τρόμου σε σχέση με το σύνδρομο που αυτός ανήκει (Consensus Statement of the Movement Disorder Society – MDS, 1998).¹ Η κατάταξη αυτή παρουσιάζει αρκετές αδυναμίες. Μία σοβαρή αδυναμία της είναι ότι στηρίζεται ταυτόχρονα σε κλινικά και αιτιολογικά χαρακτηριστικά, δημιουργώντας έτσι ασάφειες και αλληλοεπικαλύψεις.

Για παράδειγμα, σύμφωνα με την κατάταξη αυτή, ασθενείς με τρόμο από νευροληπτικά, ή πάσχοντες από Πολυ συστηματική Ατροφία (Multiple System Atrophy – MSA), συμπεριλαμβάνονται στην κατηγορία του παρκινσονικού τρόμου. Μία επίσης αδυναμία της είναι ότι δεν περιλαμβάνει πρόσφατα δεδομένα. Έτσι, πολλοί «εξαρτώμενοι από το έργο και την θέση

(task and position-specific) τρόμοι» πιθανά πρέπει να ενταχθούν στην κατηγορία των συνδρόμων των δυστονικών τρόμων.² Θα πρέπει, τέλος, να σημειωθεί ότι αναμένεται μία νέα κατάταξη των τρόμων από τη Διεθνή Εταιρεία Κινητικών Διαταραχών.

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΤΡΟΜΟΣ (Essential Tremor)

i. Ορισμός και Κλινικά Χαρακτηριστικά

Η ομάδα εργασίας της MDS ορίζει ως κλασσικό Ιδιοπαθή Τρόμο (IT) τον αμφοτερόπλευρο, μάλλον ελαφρά ασύμμετρο, τρόμο θέσης ή κίνησης (κινητικός τρόμος), ο οποίος αφορά τα άνω άκρα (χέρια – βραχίονες) και πιθανά συνδυάζεται με τρόμο κεφαλής, χωρίς όμως την συνύπαρξη ανώμαλης στάσης / θέσης του μέλους.¹ Ως κινητικός ορίζεται ο τρόμος που εκδηλώνεται κατά την επιτέλεση εκουσίων κινήσεων. Η συχνότητά του είναι 4-12 Hz και παρουσιάζει αντίστροφη συσχέτιση με την ηλικία.^{3,4} Ένα επίσης χαρακτηριστικό

του κινητικού τρόμου, στην περίπτωση του ΙΤ, είναι η αύξηση του εύρους του κατά την προσέγγιση του στόχου (intention). Αυτό το χαρακτηριστικό του ΙΤ παραπέμπει σε διαταραχή της παρεγκεφαλιδικής λειτουργίας.⁵ Οι ασθενείς με ΙΤ μπορούν να εμφανίζουν επιπλέον και τρόπομο θέσεως, συνήθως με μικρότερο εύρος.⁴ Ως προς την εντόπιση, ο ΙΤ αφορά κυρίως τα άνω άκρα αλληλά, όπως προαναφέρθηκε, είναι δυνατόν να προσβάλλει και άλλες περιοχές όπως ο τράχηλος (τρόμος κεφαλής), οι φωνητικές χορδές, η γνάθος και τα κάτω άκρα. Η συχνότητα εμφάνισης του τρόμου της κεφαλής κυμαίνεται από 34-53% και του τρόμου σιαγώνος από 7.5-18%.^{6,7,8-11}

Ο ΙΤ θεωρείται γενικά ότι είναι μία βραδέως εξελισσόμενη διαταραχή,¹² με αμφότερες τη διάρκεια της νόσου και την ηλικία, να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες διαμόρφωσης της δριμύτητας του τρόμου.¹³ Με το πέρασμα του χρόνου, ο τρόμος μπορεί να εξαπλωθεί από τα χέρια σε άλλες περιοχές του σώματος όπως η κεφαλή. Το αντίστροφο (αρχική εμπλοκή της κεφαλής με επακόλουθη εξάπλωση στα άνω άκρα) θα πρέπει να αυξήσει τις υποψίες σε σχέση με την ορθότητα της διάγνωσης.^{11,14}

Ο ΙΤ διαγιγνώσκεται πιθανά σε ποσοστό το οποίο κυμαίνεται μεταξύ 37-50%.^{15,16} Στις πλείστες των περιπτώσεων αυτών προκειται για παρκινσονικό ή δυστονικό τρόπομο.^{15,17} Αυτό συμβαίνει διότι, συχνότατα, ο τρόμος προηγείται και τα συνυπάρχοντα παρκινσονικά ή δυστονικά συμπτώματα δεν είναι ακόμη ευδιάκριτα ή υπερκαλύπτονται από τον έντονο τρόπομο. Στην περίπτωση αυτή η συστηματική παρακολούθηση του ασθενούς είναι αναγκαία. Ένα σημαντικό πρόβλημα είναι η έλλειψη συναίνεσης για τα ποια κλινικά σημεία στοιχειοθετούν τη δυστονία. Άλλοι συγγραφείς χαρακτηρίζουν ως δυστονία οποιαδήποτε, έστω και περιστασιακή, ασυμμετρία των στάσεων ασχέτως κλινικής σημασίας,¹⁷ ενώ άλλοι απαιτούν μια εμφανέστατη κλινικά δυστονική διαταραχή.¹ Επίσης, ενώ φαίνεται να υπάρχει κοινή αποδοχή της σχέσης ΙΤ και παρεγκεφαλιδικής δυσλειτουργίας, παραμένει ακόμη υπό συζήτηση το εύρος της σχέσης αυτής. Ο ΙΤ συνυπάρχει σε ποσοστό 20% με τρόπομο ανάπαυσης ΤΑ (rest tremor), ο οποίος, όπως αναφέραμε, εμφανίζεται όταν το άκρο υποστηρίζεται σε σχέση με τη βαρύτητα. Η συνύπαρξη των δύο τρόμων συχνά αυξάνει την βαρύτητα του ΙΤ.¹⁸ Η αιτιολογία της συνύπαρξης ΙΤ και ΤΑ δεν είναι γνωστή. Πιθανολογείται η διασπορά της παθολογοανατομίας του ΙΤ και σε άλλες περιοχές του ΚΝΣ όπως για παράδειγμα τα βασικά γάγγλια.

Συνοδά κλινικά χαρακτηριστικά

Σε σύγκριση με αντίστοιχες ηλικίας φυσιολογικούς μάρτυρες, οι ασθενείς με ΙΤ εμφανίζουν δυσχέρεια βάδισης σε ευθεία γραμμή, η οποία όμως είναι μάλλον ηπιότερη από την εμφανιζόμενη σε ασθενείς με άλλες παρεγκεφαλιδικές διαταραχές. Επίσης, τα προβλήματα στην ορθοστάτηση και τη βάρδιση είναι πιο εμφανή σε

ασθενείς με ΙΤ προχωρημένου σταδίου (μεγαλύτερη διάρκεια νόσου), γεγονός το οποίο υποστηρίζει κλινικά την ύπαρξη παρεγκεφαλιδικής δυσλειτουργίας στην περίπτωση του ΙΤ.^{5,20} Περαιτέρω ενδιαφέροντος είναι η παρατήρηση ότι η αιθανόλη, η οποία καταστέλλει τον ΙΤ των άνω άκρων, φαίνεται ότι σε κάποιους ασθενείς με ΙΤ βελτιώνει σημαντικά την αταξική βάρδιση. Σε μία μελέτη, η κατανάλωση αιθανόλης (0,45%) οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της βαθμολογίας της αταξίας και του αριθμού των λαθών κατά τη βάρδιση σε περιστατικά ΙΤ, ενώ επιδείνωσε τις παραμέτρους αυτές στους φυσιολογικούς μάρτυρες.^{21,22} Τέλος, υποστηρίζεται ότι ο ΙΤ πιθανά συνοδεύεται από ήπιες γνωσιακές διαταραχές καθώς και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά προσωπικότητας.²³

ii. Επιδημιολογία

Ο ΙΤ θεωρείται ότι είναι η πιο κοινή κινητική διαταραχή και εμφανίζει σαφή κληρονομικότητα αυτοσωματικού επικρατητικού τύπου με μεγάλη διεισδυτικότητα, αν και ακόμα δεν έχουν ανακαλυφθεί γονίδια που να σχετίζονται με τις συνήθεις μορφές του.⁷ Δυστυχώς, τα επιδημιολογικά δεδομένα για τον επιπολασμό του ΙΤ παρουσιάζουν εξαιρετικά ευρείες αποκλίσεις και αυτό πιθανά οφείλεται – εκτός των διαφορών των επιδημιολογικών μεθόδων καταγραφής και επεξεργασίας στοιχείων – και στη δυσχέρεια να οριστεί αυτός ως διακριτή κλινική οντότητα.¹⁷

iii. Ετερογένεια και Κατάταξη του ΙΤ

Παρά τη μεγάλη συχνότητα εμφάνισης του ΙΤ, εξακολουθεί να υπάρχει έλλειψη συμφωνίας ακόμη και μεταξύ των ειδικών ως προς τον ορισμό του.¹⁵ Αν και παλαιότερες αναφορές έχουν υποστηρίξει ότι ο ΙΤ αποτελεί μια ενιαία οντότητα,²⁴ τα τελευταία 30 χρόνια κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος η άποψη ότι αυτός παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια, η οποία δεν περιορίζεται μόνο σε κλινικό επίπεδο, αλλά παρατηρείται και σε επιδημιολογικό, παθολογοανατομικό, γενετικό και βιοχημικό επίπεδο. Εάν, μάλιστα, συμπεριλάβουμε στα παραπάνω την ποικίλη ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή καθώς και τις πιθανές σχέσεις του με άλλες παθήσεις, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι διάφορες ετερογενείς διαταραχές με προεξάρχοντα τον τρόπομο ονομάστηκαν συλλήβδων ΙΤ.^{12,17,25}

Οι Marsden και συν. υποστηρίζοντας ότι ο ΙΤ δεν αποτελεί αυτοτελή οντότητα, τον κατέταξαν σε 4 υποτύπους:

- Τύπος I (επίταση φυσιολογικού τρόμου)
- Τύπος II (εμφανίζει κληρονομικότητα, δριμύτερος του I, προκαλεί βαθμό αναπηρίας, συχνά αφορά και τα χέρια, την κάτω σιαγόνα, τη γλώσσα, τη φωνή, τον τράχηλο (κεφάλι) και μερικές φορές και τα κάτω άκρα)

- Τύπος III (συχνά αποτελεί την εξέλιξη του II, προκαλεί σοβαρή αναπηρία, οδηγεί συχνά σε στερεοτακτική νευροχειρουργική επέμβαση στο θάλαμο)
- Τύπος IV (μη ειδικός κινητικός τρόμος των άνω άκρων ως σύμπτωμα υποκείμενης διαταραχής π.χ. κληρονομική απομυελινωτική νευροπάθεια, δυστομία, νόσος Πάρκινσον).²⁶

Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει κοινώς αποδεκτή κατάταξη των πιθανών υποκατηγοριών του ΙΤ. Εν τούτοις, υπάρχουν αρκετά δεδομένα, τα οποία παραπέμπουν σε ετερογένεια του ΙΤ. Για παράδειγμα, η ηλικία έναρξης (πρώιμη – όψιμη, με όριο τα 65 έτη) και το οικογενειακό ιστορικό (κληρονομικότητα) αποτελούν βασικές παραμέτρους κατηγοριοποίησης και τούτο λόγω της διαφοράς της παθολογοανατομικής εικόνας μεταξύ του όψιμου ΙΤ και του κληρονομικού πρώιμης έναρξης ΙΤ.^{12, 27,28,29}

Υπάρχουν επίσης δεδομένα από τη δημιουργηθείσα το 2003 Τράπεζα Εγκεφάλων για την μελέτη του ΙΤ στο Πανεπιστήμιο Columbia, οι οποίες αφορούν σε 33 περιπτώσεις ΙΤ και 21 μάρτυρες και ανέδειξαν παθολογοανατομικά ευρήματα σε όλους (33) τους εγκεφάλους ασθενών με ΙΤ. Οι παθολογοανατομικές αλληιώσεις των ασθενών με ΙΤ παραπέμπουν σε δύο διακριτές ομάδες: η πρώτη (n = 25, 75.8%) με προέχουσα παρεγκεφαλιδική εκφύλιση (ελάττωση πληθυσμού κυττάρων Purkinje) και η δεύτερη (n = 8, 24.2%) με παρουσία σωματίων του Lewy στο εγκεφαλικό στέλεχος (παραλληλαγή του ΙΤ «μετά σωματίων του Lewy», LB variant).^{19,29}

Υπάρχουν, τέλος, απεικονιστικά και νευροφυσιολογικά δεδομένα από μελέτες μεταβολής του ουδού χρονικής διακρίσις των σωματοαισθητικών ερεθισμάτων (somatosensory temporal discrimination threshold - STDT), τα οποία πιθανόν να μπορούν να διακρίνουν τις περιπτώσεις με μεμονωμένο και εντοπισμένο (isolated) τρόπο από τις περιπτώσεις με ΙΤ, όπου η δοκιμασία αυτή είναι φυσιολογική.³⁰

iv. Διαγνωστική Προσέγγιση

Σημαντικό πρόβλημα στη διάγνωση του ΙΤ είναι ότι συχνότατα αυτή τίθεται λόγω αποκλεισμού άλλων τρόμων και επίσης ότι δεν υπάρχει συναίνεση ως προς τα κλινικά όρια του κάθε τρόμου. Για παράδειγμα, ο νευροπαθτικός, ο επαγόμενος από φάρμακα, ο λειτουργικός, αλλά και ο ετερόπλευρος τρόμος κάτω άκρου μπορούν εσφαλμένα να χαρακτηριστούν ως ΙΤ. Ο δε καθ' εαυτόν όρος *ιδιοπαθής* δημιουργεί σύγχυση και δεν παραπέμπει σε κάποια περιγεγραμμένη νοσολογική οντότητα, παρότι τον διακρίνει κληρονομικότητα αυτοσωματικού επικρατητικού τύπου. Προβλήματα επίσης προκύπτουν από την έλλειψη συναίνεσης ως προς τα νευροφυσιολογικά, παθολογοανατομικά αλλά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του ΙΤ.²⁵

Καταστάσεις οι οποίες μπορεί λανθασμένα να εκληφθούν ως ΙΤ είναι ο αυξημένος φυσιολογικός τρόμος,

ο δυστονικός τρόμος, η νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία τύπου 12, το σύνδρομο τρόμου-αταξίας εύθραυστου Χ (FXTAS), ο ρυθμικός φλοιϊκός μυόκλονος, ο τρόμος του Holmes, ο καλοήθης τρομώδης παρκινσονισμός (benign tremulous parkinsonism, BTP). Ο τελευταίος αναφέρεται ότι μάλλον δεν απαντά στην λεβοντόπα αλλά έχει καλοήθη πορεία και παθολογοανατομική εικόνα.³¹⁻³⁶ Ο αυξημένος φυσιολογικός τρόμος είναι ένας μεικτός (θέσεως-κινητικός) τρόμος με συχνότητα 8-12 Hz (μεγαλύτερη του ΙΤ), εντοπιζόμενος στα άκρα και τη φωνή αλλά όχι στο κεφάλι και με χαμηλότερο εύρος κινητικού τρόμου από τον κινητικό τρόπο του ΙΤ. Επηρεάζεται σημαντικά από τη συναισθηματική κατάσταση και πιθανά παρουσιάζει αύξηση του εύρους του με την πάροδο του χρόνου.³⁷

Σύμφωνα με τα θεσπισθέντα κλινικά κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας Κινητικών Διαταραχών (Movement Disorders Society), τα οποία αναθεωρήθηκαν από την Ομάδα Έρευνας για τον Τρόμο (Tremor Research Group),^{1, 38} ο ΙΤ ορίζεται ως ο εμφανής και επίμονος αμφοτερόπλευρος τρόμος θέσεως των άνω άκρων (χειρών και βραχιόνων) με ή χωρίς συνύπαρξη κινητικού τρόμου, του οποίου η εμφάνιση χρονολογείται τουλάχιστον από 5ετίας. Τα δε κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνουν την συνύπαρξη άλλων νευρολογικών σημείων, την παρουσία γνωστών αιτιών που ευθύνονται για την επίταση του φυσιολογικού τρόμου, την ταυτόχρονη έκθεση σε φάρμακα τα οποία προκαλούν τρόπο ή τρομώδεις καταστάσεις λόγω απόσυρσης φαρμάκου, άμεσο ή έμμεσο τραύμα νευρικού συστήματος σε διάστημα τριών μηνών από την έναρξη του τρόμου, ψυχογενή τρόπο, σοβαρές ενδείξεις αιφνίδιας έναρξης ή ταχείας εξέλιξης.

Στο ιστορικό του πάσχοντος πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς η ηλικία εκδήλωσης του τρόμου, οι περιοχές εντόπισης (π.χ. τα χέρια ή το κεφάλι), οι παράγοντες που τον εκλύουν, ή τον επιδεινώνουν (π.χ. το γράψιμο και η εκούσια κίνηση) αλλά και αυτοί που τον ελαττώνουν ή τον καταπαύουν (π.χ. ανάπαυση). Άλλες απαραίτητες πληροφορίες αφορούν στην επίδραση της αιθανόλης επί του τρόμου, η πορεία αυτού με την πάροδο του χρόνου και το οικογενειακό ιστορικό (κληρονομικότητα). Επιπλέον, το ιστορικό πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερή καταγραφή της πρόσληψης καφεΐνης, τις καπνιστικές συνήθειες και τα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν έναν ήδη υπάρχοντα τρόπο. Οι ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό μπορεί να παραπονεθούν για απώλεια βάρους, ανησυχία, ευερεθιστότητα και εφίδρωση, έτσι ώστε σε περίπτωση συνύπαρξης τρόμου με οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να διερευνηθεί το ενδεχόμενο αυτό. Οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον συχνά παραπονούνται για βραδυκίνησια και δυσκαμψία. Ο δε τρόμος το συνθέςτερο επικρατεί ετερόπλευρα. Οι ασθενείς, τέλος, με δυστονικό τρόπο μπορεί να διαμαρτύρονται για αίσθημα άηλους και μυϊκής τάσης του άκρου που εμφανίζει τρόπο.^{29,30}

Κλινική Εξέταση

Κατά τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης, θα πρέπει να προσδιορίζονται οι περιοχές εντόπισης του τρόμου καθώς και η δραστηριότητα ή κατάσταση, η οποία συνδέεται με την εμφάνιση αυτού (π.χ. θέση ή κίνηση του μέλους). Ένα επίσης σημαντικό χαρακτηριστικό είναι η συχνότητα του τρόμου (χαμηλή < 4 Hz, μέτρια 4–7 Hz και υψηλή > 8 Hz) καθώς και αν ο τρόμος είναι μεμονωμένος (isolated) ή συνδυάζεται και με άλλη κινητική διαταραχή (combined).²⁵ Ο τρόμος ανάπαυσης των άνω άκρων είναι συνήθως παρών όταν ο ασθενής είναι κλινήρης, καθήμενος, με τα χέρια αναπαυόμενα στα μηράκια της πολυθρόνας, ή ακόμη και κατά τη διάρκεια της κανονικής στάσης και βάδισης. Ο τρόμος θέσης εμφανίζεται στους προτεταμένους βραχίονες (διατήρηση θέσης ενάντια στην επίδραση της βαρύτητας). Ο δε κινητικός τρόμος εμφανίζεται κατά την εκδήλωση εκούσιας κίνησης (πχ κατά τη δοκιμασία «δείκτης-ρις», μετάγγιση υγρού, γραφή ή σχεδίαση της Σπείρας του Αρχιμήδη. Αν ο τρόμος επιδεινώνεται κατά την προσέγγιση του άκρου στο στόχο, ο τρόμος χαρακτηρίζεται ως τρόμος προθέσεως (τελικός). Παρά το γεγονός ότι ο κινητικός τρόμος είναι το κύριο χαρακτηριστικό του ΙΤ, οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον, υπερθυρεοειδισμό, ενισχυμένο φυσιολογικό τρόπο, και δυστονία μπορεί επίσης να έχουν τέτοιου είδους τρόπο. Η φαινομενολογική διαφορά του τρόμου θέσεως στην περίπτωση του ΙΤ σε σχέση με τον αντίστοιχο παρκινσονικό είναι ότι ο πρώτος έχει να κάνει με τη διαδοχική κάμψη και έκταση του καρπού, ενώ ο δεύτερος με τον πρηνισμό – υπτιασμό της παλάμης και/ή την απαγωγή – προσαγωγή του μεγάλου δάκτυλου.^{25,29,30}

Παρακλινικός Έλεγχος

Ο παρακλινικός έλεγχος δεν είναι απαραίτητος για τους περισσότερες ασθενείς με υποψία ΙΤ, καθώς η διάγνωση βασίζεται στη λήψη του ιστορικού και την κλινική εξέταση. Θα τον χρειαστούμε στην περίπτωση ασθενούς με τρόπο και συμπτώματα ή σημεία υπερθυρεοειδισμού. Σε ασθενή ηλικίας μικρότερης των 40 ετών, η μέτρηση της σερουλοπλασμίνης ορού θα διερευνήσει την πιθανότητα της νόσου του Wilson, η οποία μπορεί να έχει ως εναρκτήριο σύμπτωμα τον τρόπο θέσης ή κίνησης. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είναι χρήσιμη για τον αποκλεισμό δομικών βλαβών, όπως π.χ. στην περίπτωση του τρόμου Holmes. Λειτουργικές απεικονιστικές μέθοδοι, όπως το σπινθηρογράφημα βασικών γαγγλίων μας επιτρέπουν να διαφοροδιαγνώσουμε τον ΙΤ από τον τρόπο της νόσου του Πάρκινσον.³⁹ Σε νευροφυσιολογικό επίπεδο μπορεί να γίνει επίσης μία ποσοτική ανάλυση των διαφόρων παραμέτρων του τρόμου με ψηφιακά επιταχυνσιόμετρα (accelerometers), τα οποία προσαρμόζονται στα άκρα που τον εμφανίζουν.⁴⁰ Σε περίπτωση δε που ο ΙΤ συνδυάζεται και με άλλη κι-

νητική διαταραχή (combined), τότε η διερεύνηση θα πρέπει να την συμπεριλάβει.

ν. Σχέση ιδιοπαθούς τρόμου και νόσου Πάρκινσον

Η πιθανότητα συσχέτισης του ιδιοπαθούς τρόμου (ΙΤ) με τη νόσο Parkinson (ΝΠ) αποτελεί αντικείμενο διαβούλευσης τα τελευταία 200 χρόνια. Το 1817, ο James Parkinson, στην περίφημη πραγματεία του *An Essay on the shaking palsy*, σχολίασε τη διάκριση μεταξύ της «τρομώδους παράλυσης» (*paralysis agitans*) και του «γεροντικού τρόμου» (*senile tremor*).⁴¹ Το 1888, ωστόσο, ο Gowers επισήμαινε ότι «είναι αμφίβολο εάν ο γεροντικός τρόμος διαφέρει επί της ουσίας από την *paralysis agitans*» και ότι «υπάρχουν περιπτώσεις με χαρακτήρα ενδιάμεσο μεταξύ των δύο καταστάσεων». ⁴² Το 1949, ο Mjones διατύπωσε την υπόθεση ότι ο ιδιοπαθής τρόμος συνιστά μια «*forme fruste*» της νόσου Parkinson,⁴³ ενώ, την ίδια χρονιά, ο Critchley ανέτεινε ότι η συνύπαρξη ΙΤ και ΝΠ σε έναν ασθενή είναι συνέπεια του γεγονότος ότι αμφότερες αποτελούν δύο πολύ κοινές και συχνές νόσους.²⁴ Παρόμοια θέση υιοθέτησαν αργότερα (1993) οι Pahwa και Koller.⁴⁴ Την τελευταία δεκαετία, ωστόσο, το θέμα της πιθανής διασύνδεσης ΙΤ και ΝΠ επανήλθε δυναμικά στο προσκήνιο μέσω μιας σειράς δημοσιεύσεων, που παρέχουν επιδημιολογικά, παθολογοανατομικά και απεικονιστικά επιχειρήματα υπέρ της άποψης αυτής. Από την άλλη, τα επιχειρήματα δεν λείπουν και από την απέναντι πλευρά, που εξακολουθεί να αντικρούει την ύπαρξη ουσιαστικής συσχέτισης ιδιοπαθούς τρόμου και νόσου Parkinson.

Τα στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης διασύνδεσης μεταξύ ΙΤ και ΝΠ είναι τα ακόλουθα:

(α) η υψηλή συχνότητα συνύπαρξης ΝΠ σε ασθενείς με ΙΤ^{8,45} (αναφέρεται 5πλάσια συχνότητα συνύπαρξης των δύο διαταραχών σε σχέση με την αναμενόμενη στο πλάισιο της τυχαίας σύμπτωσης)⁵⁴

(β) η παρατήρηση ότι σε ασθενείς με συνύπαρξη ΙΤ και ΝΠ, ο παρκινσονισμός πηλαγιώνεται στην πλευρά που εμφανίζει τη μεγαλύτερη βαρύτητα ΙΤ^{46,47}

(γ) ο αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης ΝΠ σε ασθενείς με ΙΤ (έχει υποστηριχθεί ότι ο ΙΤ συνιστά παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΝΠ,⁵⁵ οι πάσχοντες από ΙΤ εμφανίζουν 4-5 φορές υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΝΠ στη διάρκεια follow-up⁴⁸ και περίπου το 20% των ασθενών με ιστορικό ΙΤ θα εκδηλώσει στην πορεία και παρκινσονισμό⁸)

(δ) η υψηλή συχνότητα οικογενειακού ιστορικού ΙΤ σε ασθενείς με ΝΠ σε γενετικές επιδημιολογικές μελέτες^{49,50}

(ε) η ανάδειξη ήπιου προσυναπτικού ντοπαμινεργικού ελλείμματος σε ασθενείς με ΙΤ που υπεβλήθησαν σε DaTSCAN^{51,52}

(στ) τα παθολογοανατομικά ευρήματα που αναδεικνύουν την ύπαρξη σωματίων Lewy σε ασθενείς

με IT (LB variant – παραλλαγή IT μετά σωματίων Lewy)¹⁹

(ζ) η παρουσία τρόμου ηρεμίας σε ασθενείς με IT¹⁸ (με αυτούς που εμφανίζουν και τρόπο ηρεμίας να πάσχουν από IT μεγαλύτερης διάρκειας και βαρύτητας⁶)

(η) η περιγραφή επιβραδυνόμενων κινήσεων σε ασθενείς με IT (που βεβαίως σχετίζονται πρωτίτως με την παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία και δευτερευόντως με βραδυκινσία)^{5,53}

Ο αντίλογος επικεντρώνεται κυρίως στο καίριο ζήτημα της ορθής κλινικής διάγνωσης. Είναι γνωστό ότι η ΝΠ μπορεί να εκδηλωθεί με προέχοντα τρόπο ενεργείας, ενώ ο ιδιοπαθής τρόμος να συνοδεύεται από αξιοσημείωτο τρόπο ηρεμίας.¹ Κατά συνέπεια, τουλάχιστον κάποιες περιπτώσεις με συνύπαρξη και πιθανολογούμενη μετάβαση από τη μία διαταραχή στην άλλη μπορεί απλώς να οφείλονται σε εσφαλμένη διάγνωση IT αντί για ΝΠ (και αντίστροφα).⁵⁶ Δεν είναι λίγοι αυτοί που υποστηρίζουν πως η ιδέα ότι κάποιοι ασθενείς με IT μπορεί να εμφανίσουν «μετατροπή» του IT σε ΝΠ προκαλεί σύγχυση και πρέπει να αποφεύγεται. Υπάρχουν ασθενείς με ΝΠ που διεγνώσθησαν εσφαλμένα ως IT και ασθενείς με IT που μεταγενέστερα – και συμπτωματικά – προσεβλήθησαν επιπροσθέτως από ΝΠ.¹⁷ Τη διαμάχη συντηρούν τα παθολογοανατομικά ευρήματα από την Τράπεζα Εγκεφάλου της Arizona Study of Aging and Neurodegenerative Disorders, σύμφωνα με τα οποία δεν παρατηρήθηκε αυξημένη παρουσία σωματίων Lewy στους εγκεφάλους ασθενών με IT σε σχέση με τους μάρτυρες.⁵⁷ Είναι, λοιπόν, πολύ πιθανό ότι, στην πλειονότητα των περιπτώσεων ασθενών με IT, η παρουσία σωματίων Lewy στον υπομέλανα τόπο (locus coeruleus) συνιστά καθαρά συμπτωματικό εύρημα. Τα σωματία Lewy αναδείχθηκαν σε πολύ ηλικιωμένους ασθενείς, που έπασχαν από IT για δεκαετίες και θεωρείται εξαιρετικά απίθανο να ήταν παρόντα ή, σε κάθε περίπτωση, να διαδραμάτιζαν αιτιολογικό ρόλο όταν ο τρόμος εκδηλώθηκε για πρώτη φορά.⁵⁸

Είναι προφανές ότι η λύση σε αυτό που έχει αποκληθεί το «αίνιγμα IT-ΝΠ» (ET-PD Conundrum) απέχει πολύ από το να δοθεί. Η ιδεατή μελέτη που θα διερευνήσει την ύπαρξη βιολογικής συσχέτισης IT και ΝΠ θα πρέπει να πληροί τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Πολυκεντρική, προοπτική μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης
- Διάγνωση IT σύμφωνα με σαφή και αποδεκτά διαγνωστικά κριτήρια
- Περιοδικές κλινικές εκτιμήσεις με τη χρήση κλιμάκων τόσο για τον IT όσο και τη ΝΠ (UPDRS)
- Απεικόνιση με DaT-SCAN στην αρχή και το τέλος του follow-up
- Λήψη δειγμάτων για μελλοντικές γενετικές συσχέτισης IT και ΝΠ
- Παθολογοανατομική εξέταση των εγκεφάλων των ασθενών και των μαρτύρων⁵⁹

vi. Θεραπευτική αντιμετώπιση ιδιοπαθούς τρόμου

Η παρουσία του ιδιοπαθούς τρόμου δεν έχει πάντοτε δυσμενή αντίκτυπο στη λειτουργικότητα του ασθενούς. Αυτό έχει ως συνέπεια η θεραπευτική αντιμετώπιση του IT να μην κρίνεται πάντοτε απαραίτητη, εξαρτώμενη από τις εκάστοτε ανάγκες του ασθενούς. Σε πολλούς, ωστόσο, περιπτώσεις ο IT προκαλεί σοβαρή λειτουργική επιβάρυνση, με αποτέλεσμα η αντιμετώπισή του να κρίνεται απολύτως επιβεβλημένη. Όμως, παρά τον υψηλό επιπολασμό του IT, οι μέχρι σήμερα διαθέσιμες θεραπευτικές λύσεις απέχουν πολύ από το να χαρακτηρισθούν ως επαρκείς, δεδομένου ότι οι περισσότερες φαρμακευτικές επιλογές έχουν ένδειξη για τη θεραπεία άλλων καταστάσεων (π.χ. αντιεπιληπτικά, β-blockers), αλλιώς και ότι οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες διαθέτουν χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης.⁶¹

Με βάση τα σημερινά δεδομένα, η φαρμακευτική αντιμετώπιση του IT είναι μάλλον παρωχημένη, δεδομένου ότι ως φάρμακα εκλογής εξακολουθούν να θεωρούνται η προπρανολόλη και η πριμιδόνη (αμφότερα χρησιμοποιήθηκαν τη δεκαετία 1970 – 1980). Η ενδιαφέρουσα προσθήκη της τοπιραμάτης στην πρώτη γραμμή, με μερική αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση του κινητικού τρόμου του IT, δεν φαίνεται να διαφοροποιεί ριζικά το μάλλον αναιμικό θεραπευτικό μας οπλοστάσιο (έναν στους τρεις ασθενείς με IT διακόπτει τελικά τη λήψη φαρμάκων⁶²). Πρόσφατα η χορήγηση 1-octanol με μεταβολίτη το οκτανολικό οξύ, το οποίο εμφανίζει δράση αντίστοιχη της αιθανόλης, έδειξε σημαντικά ευεργετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του IT.⁶⁴

Στον Πίνακα 2 σχηματοποιούνται τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα στην αντιμετώπιση του IT καθώς και το επίπεδο τεκμηρίωσης των σχετικών κατευθυντηρίων οδηγιών.^{63,64}

Ο εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός του θαλάμου (Vim DBS) είναι η θεραπεία εκλογής για τις ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή περιπτώσεις IT, που προκαλούν σοβαρή λειτουργική επιβάρυνση. Υπάρχουν αναφορές για αποτελεσματικότητα μεγαλύτερη του 90% σε follow-up 1 – 2 ετών.⁶⁵ Σε ό,τι αφορά τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Vim DBS στον IT γίνεται λόγος για βελτίωση της τάξης του 54% διατηρούμενη για 9 – 13 έτη,⁶⁶ ενώ η δυσαρθρία και οι διαταραχές ισορροπίας είναι οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.⁶⁷

Η αναφορά στις επεμβατικές θεραπείες του ανθεκτικού στη φαρμακευτική αγωγή IT θα κληθεί με τα αισιόδοξα νέα που απορρέουν από την πρόσφατη (Ιούλιος 2016) έγκριση από τον FDA της θαλαμοτομής μέσω υπερήχων υπό καθοδήγηση με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Η θαλαμοτομή MRgFUS (MRI-guided focused ultrasound) αξιοποίησε, από τη μία, τη μακρόχρονη εμπειρία από τις στερεοτακτικές θαλαμοτομές (που αποτέλεσαν τον βασικό πυλώνα της χειρουργικής

Πίνακας 2

Πρώτη επιλογή (θεραπεία εκλογής)
<ul style="list-style-type: none"> • Προπρανολόλη (40-320 mg/ημ.) • Πριμιδόνη (62.5-750 mg/ημ.) • Τοπιραμάτη (50-300 mg/ημ.)
Δεύτερη επιλογή (πιθανώς αποτελεσματική)
<ul style="list-style-type: none"> • Ατενολόλη (50-100 mg/ημ.) • Σοταλόλη (80-240 mg/ημ.) • Γκαμπαπεντίνη (1200-2400 mg/ημ.) • Αληπραζολάμη (0.75-3 mg/ημ.)
Τρίτη επιλογή (δυσνηκώς αποτελεσματική)
<ul style="list-style-type: none"> • Κλοναζεπάμη (0.5-6 mg/ημ.) • Κλοζαπίνη (6.25-75 mg/ημ.) • Φλουναριζίνη (10 mg/ημ.) • Ναδολόλη (120-240 mg/ημ.) • Νιμοδιπίνη (120 mg/ημ.) • Εγχύσεις αλλαντικής τοξίνης (Botox)
Σύσταση για αποφυγή χορήγησης
<ul style="list-style-type: none"> • Ακεταζολαμίδη, αμανταδίνη, ληβετιρακετάμη, πινδολόλη, τραζοδόνη, μιρταζαπίνη, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη, ισονιαζίδη, 3,4-διαμινοπυριδίνη
Ανεπαρκείς ενδείξεις
<ul style="list-style-type: none"> • Ολανζαπίνη, πρεγκαμπαλίνη, τιαγκαμίνη, ζονισαμίδη, sodium oxybate

αντιμετώπισης του ΙΤ τις δεκαετίες πριν την εισαγωγή του DBS και, από την άλλη, το παρελθόν της χρήσης υπερήχων για πρόκληση ενδοκρανιακών βλαβών (μετά από κρανιοτομή) σε ροβοτομές τη δεκαετία του 1950. Κατά την επέμβαση, ο ασθενής τοποθετείται με στερεοτακτικό πλαίσιο στον μαγνητικό τομογράφο, ο οποίος είναι συνδεδεμένος με έναν μετατροπέα υπερήχων. Με τον ασθενή σε εγρήγορση, η ακουστική ενέργεια αυξάνεται διαδοχικά (τιτλοποίηση) μέχρι να πετύχει θερμοκρασίες ικανές να επιτύχουν τη θερμοτομή του θαλαμικού ιστού (συνήθως 55 έως 60° C). Η στατιστικά σημαντική βελτίωση του τρόμου, που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε υπερηχογραφική θαλαμοτομή έναντι της ομάδας της εικονικής διέγερσης, διατηρήθηκε τουλάχιστον ένα έτος μετά την παρέμβαση. Σε ό,τι αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως σε κάθε θαλαμοτομή, παρατηρήθηκαν διαταραχές βάδισης και αισθητικότητας.⁶⁸

Συμπερασματικά

Τα τελευταία χρόνια ολοένα και πληθαίνουν οι ενδείξεις ότι ο ιδιοπαθής τρόμος δεν συνιστά μία ενιαία νοσολογική οντότητα, αλλά πρόκειται μάλλον για μια ετερογενή διαταραχή. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της συχνότερης κινητικής διαταραχής συχνά αλληλεπικαλύπτονται με άλλα τρομώδη σύνδρομα, ενώ απουσιάζουν τόσο μια συνεκτική θεώρηση της φυσικής ιστορίας όσο και μια ενιαία αποδεκτή προσέγγιση της

υποκείμενης παθολογικής ανατομίας του ΙΤ. Κάτω από τον όρο – «ομπρέλα» ιδιοπαθής τρόμος φαίνεται ότι υπάρχουν περισσότερες, διακριτές, κινητικές διαταραχές, οι οποίες οφείλουν να επαναπροσδιορισθούν με βάση την αιτιολογία τους. Κάτι τέτοιο θα αποτελέσει την ουσιαστική προϋπόθεση ανάπτυξης βιολογικά εξειδικευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων για συγκεκριμένες τρομώδεις διαταραχές.²⁵

Βιβλιογραφία

1. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998; 13 (Suppl 3):2-23.
2. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013; 28:863-873.
3. Louis ED, Wendt KJ, Pullman SL, Ford B. Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor. *Arch Neurol* 1998; 55:1553-1559.
4. Brennan KC, Jurewicz EC, Ford B, Pullman SL, Louis ED. Is essential tremor predominantly a kinetic or a postural tremor? A clinical and electrophysiological study. *Mov Disord* 2002; 17:313-316.

5. Deuschl G, Wenzelburger R, Löffler K, Raethjen J, Stolze H. Essential tremor and cerebellar dysfunction: clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000; 123:1568-1580.
6. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005; 4:100-110.
7. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, Gresty MA, Rothwell JC, Harding AE, Marsden CD. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994; 117: 805-824.
8. Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991; 41:234-238.
9. Ashenhurst EM. The nature of essential tremor. *Can Med Assoc J* 1973; 109:876-878.
10. Hubble JP, Busenbark KL, Pahwa R, Lyons K, Koller WC. Clinical expression of essential tremor: effects of gender and age. *Mov Disord* 1997; 12:969-972.
11. Louis ED, Ford B, Frucht S. Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor: a community-based study in northern Manhattan. *Mov Disord* 2003; 18: 432-436.
12. Deuschl G, Elble R. Essential tremor: neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord* 2009; 24:2033-2041.
13. Louis ED, Jurewicz EC, Watner D. Community-based data on associations of disease duration and age with severity of essential tremor: implications for disease pathophysiology. *Mov Disord* 2003; 18: 90-93.
14. Rajput A, Robinson CA, Rajput AH. Essential tremor course and disability: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 2004; 62:932-936.
15. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol* 2006; 63:1100-1104.
16. Schrag A, Munchau A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol* 2000; 247:955-959.
17. Quinn NP, Schneider SA, Schwingenschuh P, Bhatia KP. Tremor: some controversial aspects. *Mov Disord* 2011; 26:18-23.
18. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol* 2003; 60:405-410.
19. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, Rajput A, Pahwa R, Lyons KE, Ross GW, Borden S, Moskowitz CB, Lawton A, Hernandez N. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130:3297-3307.
20. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001; 124: 2278-2286.
21. Koller WC, Biary N. Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol. *Neurology* 1984; 34:221-222.
22. Klebe S, Stolze H, Gensing K, Volkmann J, Wenzelburger R, Deuschl G. Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor. *Neurology* 2005; 65: 96-101.
23. Chatterjee A, Jurewicz EC, Applegate LM, Louis ED. Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 958-961.
24. Critchley M. Observations on essential (hereditary) tremor. *Brain* 1949; 72 (Pt 2):113-139.
25. Espay AJ, Lang AE, Erro R, Merola A, Fasano A, Berardelli A, Bhatia KP. Essential pitfalls in Essential Tremor. *Mov Disord* 2017 doi: 10.1002/mds.26919.
26. Marsden CD, Obeso JA, Rothwell JC. Benign essential tremor is not a single entity. In: Yahr MD, editor. *Current Concepts of Parkinson's Disease and Related Disorders*. Amsterdam, Excerpta Medica; 1983, p. 31-46.
27. Deuschl G. Locus coeruleus dysfunction: a feature of essential or senile tremor? *Mov Disord* 2012; 27:1-2.
28. Shill HA, Adler CH, Beach TG, Lue LF, Caviness JN, Sabbagh MN, Sue LI, Walker DG. Brain biochemistry in autopsied patients with essential tremor. *Mov Disord* 2012; 27:113-117.
29. Benito-León J, Louis ED. Essential tremor: Emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2:666-678.
30. Deuschl G, Gövert F. Tremor entities and their classification. *Curr Opin Neurol* 2015; 28:393-399.
31. Elble RJ. Physiologic and essential tremor. *Neurology* 1986; 36:225-231.
32. O'Hearn E, Holmes SE, Calvert PC, Ross CA, Margolis RL. SCA-12: tremor with cerebellar and cortical atrophy is associated with a CAG repeat expansion. *Neurology* 2001; 56:299-303.
33. Leehey MA, Munhoz RP, Lang AE, Brunberg JA, Grigsby J, Greco C, Jacquemont S, Tassone F, Lozano AM, Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile X premutation presenting as essential tremor. *Arch Neurol* 2003; 60:117-121.
34. Lalli S, Albanese A. The diagnostic challenge of primary dystonia: evidence from misdiagnosis. *Mov Disord* 2010; 25:1619-1626.
35. Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Benign tremulous parkinsonism. *Arch Neurol* 2006; 63:354-357.
36. Selikhova M, Kempster PA, Revesz T, Holton JL, Lees AJ. Neuropathological findings in benign tremulous parkinsonism. *Mov Disord* 2013; 28:145-152.

37. Marshall J. The effect of ageing upon physiological tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1961; 24:14-17.
38. Bain P, Brin M, Deuschl G, Elble R, Jankovic J, Findley L, Koller WC, Pahwa R. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology* 2000; 54(Suppl 4):S7-S12.
39. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, Speelman JD, Horstink MH, Sips HJ, Dierckx RA, Versijpt J, Decoo D, Van Der Linden C, Hadley DM, Doder M, Lees AJ, Costa DC, Gacinovic S, Oertel WH, Pogarell O, Hoefken H, Joseph K, Tatsch K, Schwarz J, Ries V. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000; 15:503-510.
40. Louis ED, Pullman S. Comparison of clinical and electrophysiological methods of diagnosing essential tremor. *Mov Disord* 2001; 16: 668-673.
41. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy*. London: Whittingam & Rowland, 1817.
42. Gowers WR. *A manual of diseases of the nervous system*. Philadelphia: P Blakiston, Son & Co., 1888:995-1013.
43. Mjones H. Paralysis agitans. A clinical genetic study. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1949; 54(Suppl):1-195.
44. Pahwa R, Koller WC. Is there a relationship between Parkinson's disease and essential tremor? *Clin Neuropharmacol* 1993; 16:30-35.
45. Fekete R, Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26:391-398.
46. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13:67-76.
47. Minen MT, Louis ED. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients. *Mov Disord* 2008; 23:1602-1605.
48. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:423-425.
49. Rocca WA, Bower JH, Ahlskog JE, Elbaz A, Grossardt BR, McDonnell SK, Schaid DJ, Maraganore DM. Increased risk of essential tremor in first-degree relatives of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:1607-1614.
50. Spanaki C, Plaitakis A. Essential tremor in Parkinson's disease kindreds from a population of similar genetic background. *Mov Disord* 2009; 24:1662-1668.
51. Isaias IU, Canesi M, Benti R, Gerundini P, Cilia R, Pezzoli G, Antonini A. Striatal dopamine transporter abnormalities in patients with essential tremor. *Nucl Med Commun* 2008; 29:349-353.
52. Isaias IU, Marotta G, Hirano S, Canesi M, Benti R, Righini A, Tang C, Cilia R, Pezzoli G, Eidelberg D, Antonini A. Imaging essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25:679-686.
53. Duval C, Sadikot AF, Panisset M. Bradykinesia in patients with essential tremor. *Brain Res* 2006; 1115:213-216.
54. Tan EK, Lee SS, Fook-Chong S, Lum SY. Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23:993-997.
55. Thenganatt MA, Jankovic J. The relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22(Suppl 1):S162-S165.
56. Raethjen J, Deuschl G. Tremor. *Curr Opin Neurol* 2009; 22:400-405.
57. Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN, Connor DJ, Caviness JN, Hentz JG, Beach TG. Pathological findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology* 2008; 70:1452-1455.
58. Adler CH, Shill SA, Beach TG. Essential tremor and Parkinson's disease: lack of a link. *Mov Disord* 2011; 26:372-377.
59. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martón E, Agóndez JA. The relationship between Parkinson's disease and essential tremor: review of clinical, epidemiologic, genetic, neuroimaging and neuropathological data, and data on the presence of cardinal signs of parkinsonism in essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2012; 2. pii: tre-02-75-409-3.
60. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* 2011; 10(2):148-161.
61. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, Okun MS, Sullivan KL, Weiner WJ. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 77(19):1752-1755.
62. Louis ED, Rios E, Henchcliffe C. How are we doing with the treatment of essential tremor (ET)? Persistence of patients with ET on medication: data from 528 patients in three settings. *Eur J Neurol* 2010; 17(6):882-884.
63. Schneider SA, Deuschl G. The treatment of tremor. *Neurotherapeutics* 2014; 11:128-138.
64. Fasano A, Deuschl G. Therapeutic advances in tremor. *Mov Disord* 2015; 30:1557-1565.
65. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(3):289-296.
66. Baizabal-Carvallo JF, Kagnoff MN, Jimenez-

- Shahed J, Fekete R, Jankovic J. The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor: 10 years and beyond. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(2):202-204.
67. Børretzen MN, Bjerknes S, Sæhle T, Skjelland M, Skogseid IM, Toft M, Dietrichs E. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential tremor - patient satisfaction and mortality. *BMC Neurol* 2014 ; 14:120.
68. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, Schwartz M, Hynynen K, Lozano AM, Shah BB, Huss D, Dallapiazza RF, Gwinn R, Witt J, Ro S, Eisenberg HM, Fishman PS, Gandhi D, Halpern CH, Chuang R, Butts Pauly K, Tierney TS, Hayes MT, Cosgrove GR, Yamaguchi T, Abe K, Taira T, Chang JW. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med* 2016 ; 375(8):730-739.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΧΟΡΕΙΑ

Μπρέζα Μ., Κούτσις Γ., Καραδήμα Γ., Πάνας Μ., Πόταγας Κ.

Α΄ Νευρολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Η χορεία είναι μια υπερκινητική διαταραχή που μπορεί να εμφανιστεί στο πλαίσιο πολλών νοσημάτων και συνδρόμων, τόσο κληρονομικών όσο και επίκτητων. Το παρόν άρθρο δίνει συνοπτικά στοιχεία για την προσέγγιση του ασθενούς με χορεία και τη διαφορική, αιτιολογική της διάγνωση. Προτείνεται ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για τη γενική προσέγγιση του ασθενούς με χορεία και αναλύονται μερικά από τα συχνότερα αίτια χορείας. Τέλος, παρατίθεται η φαρμακευτική αντιμετώπιση της χορείας και ορισμένες νεότερες εξελίξεις με κλινική σημασία.

Λέξεις ευρητηρίου: Χορεία, χορεία Huntington, Huntington disease-like σύνδρομα, επίκτητη χορεία

CLINICAL APPROACH OF THE PATIENT WITH CHOREA

Breza M., Koutsis G., Karadima G., Panas M., Potagas C.

1st Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital

Abstract

Chorea is a hyperkinetic movement disorder that can be observed in many hereditary or acquired diseases and syndromes. The present review offers some clinical information about differential diagnosis and etiology of chorea. A diagnostic algorithm is proposed and the most common causes of chorea are discussed. Some of the conditions where chorea is present are briefly described. Finally, the pharmacological treatment of chorea is discussed, and some recent, clinically significant advances in the field are outlined.

Key words: Chorea, Huntington's disease, Huntington disease-like syndromes, acquired chorea

Εισαγωγή

Ο όρος χορεία περιγράφει ένα σημείο, την παρουσία ακούσιων κινήσεων οι οποίες παρεμβάλλονται στην κανονική κινητική δραστηριότητα του ατόμου που μοιάζει έτσι να χορεύει. Οι χορειακές κινήσεις είναι αιφνίδιες, σύντομης διάρκειας, σπασμωδικές, απρόβλεπτες, μη ρυθμικές, συνήθως περιφερειακές, άσκοπες και –κυρίως– ακούσιες. Εμφανίζονται στα διάφορα μέλη του σώματος και συχνά μετακινούνται από μια περιοχή του σώματος σε άλλη (1). Οι χορειακές κινήσεις αποτελούν άλλοτε κεντρικό και άλλοτε δευτερεύον σημείο –είτε από άποψη διαγνωστικής σημασίας είτε από άποψη συχνότητας της εμφάνισής τους– ποικίλων διαφορετικών παθολογικών καταστάσεων.

Οι χορειακές αυτές κινήσεις *per se* δεν είναι «ανώμαλες» («abnormal») κινήσεις, σύμφωνα με τον όρο που, ατυχώς, έχει επικρατήσει στη διεθνή βιβλιογραφία. Ο όρος είναι λανθασμένος διότι τόσο από φαινομενολογική όσο και από νευροφυσιολογική

άποψη οι κινήσεις αυτές καθαυτές δεν έχουν κανέναν ανώμαλο ή παθολογικό χαρακτήρα και δεν υπάρχουν περιφερειακά ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά που να διακρίνουν αξιόπιστα τη χορεία από φυσιολογικές κινήσεις ή άλλες ακούσιες κινήσεις (2). Εκείνο που συνιστά ανωμαλία είναι η άτοπη και άκαιρη εμφάνισή τους στο πλαίσιο μιας συγκεκριμένης κινητικής δραστηριότητας η οποία δεν δικαιολογεί την παρουσία τους.

Η φυσιολογική και ανατομική βάση των χορειακών κινήσεων

Η χορεία συνιστά μια αλλοίωση και διαστρέβλωση των «motor patterns», δηλαδή των αυτόματων ή αυτοματοποιημένων κινητικών προτύπων που είναι απαραίτητα για την ομαλή και αποτελεσματική διεκπεραίωση κάθε κινητικής δραστηριότητας (π.χ. βάδιση, σύλληψη, ομιλία...). Η αλλοίωση αυτή συμβαίνει στις καταστάσεις που διαταράσσουν τη

λειτουργία των βασικών γαγγλίων που αφορά τη ρύθμιση των θαλαμοφλοιϊκών απαγωγών μέσω της αναστολής των θαλαμικών πυρήνων από την ωχρά σφαίρα, τους υποθαλάμιους πυρήνες και τον ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ). Πολλοί όμως άλλοι νευροδιαβιβαστές μπορεί να παίζουν ρόλο στην παθοφυσιολογία της χορείας, κυρίως η ντοπαμίνη και, ιδιαίτερα, οι υποδοχείς της D1 και D2. Επομένως, ως κρίσιμες δομές στις χορειακές διαταραχές, εμπλέκονται το κέλυφος, η ωχρά σφαίρα και οι υποθαλάμιοι πυρήνες, χωρίς όμως οι ακριβείς ανατομικές περιοχές η βλάβη των οποίων προκαλεί χορεία να είναι σαφώς προσδιορισμένες (3). Διαφαίνεται η ύπαρξη συσχέτισης με την περιοχή του υποθαλάμιου πυρήνα, λόγω της εμφάνισης ημιχορείας σε περιπτώσεις προσβολής του, όπως για παράδειγμα σε αγγειακά έμφρακτα. Ωστόσο, ένα έμφρακτο στον υποθαλάμιο πυρήνα μπορεί να προκαλέσει είτε ημιχορεία, είτε ημιβαλλισμό είτε και τα δυο αυτά είδη των υπερκινησιών (4).

Γενική προσέγγιση του ασθενούς με χορεία: η κλινική εικόνα

Συνειδητά ή ασυνειδητά, όλη η προσπάθεια του νευρολόγου κατά την κλινική περιγραφή και τη διαγνωστική προσέγγιση των ακούσιων κινήσεων (τικ, μυοκλονίες, χορειακές, αθետωσικές ή δυστονικές κινήσεις) έγκειται στη διευκρίνιση του ακούσιου ή μη χαρακτήρα τους. Τα τικ και ο προβληματισμός περί την «ψυχογενή» ή «οργανική» προέλευση της γένεσής τους αποτελούν παράδειγμα αυτής της διαγνωστικής δυσκολίας. Συχνά οι κινήσεις δεν αναγνωρίζονται ως παθολογικές και μπορεί να εκληφθούν ως «εν μέρει» εμπρόθετες και να μη διακρίνονται από μια ανήσυχη ή επιτηδευμένη συμπεριφορά. Οι ακούσιες κινήσεις μπορεί κάποτε να αναστέλλονται εν μέρει ενώ συχνά οι ασθενείς τις «καλύπτουν» ενσωματώνοντάς τις σε μερικώς εμπρόθετες κινήσεις που λέγονται παρακινήσεις (parakinesias). Οι ίδιες οι χορειακές κινήσεις, διακρίνονται από τις άλλες ακούσιες κινήσεις χάρη στα χαρακτηριστικά της μορφής τους, την ταχύτητα δηλαδή και την εντόπισή τους στα μέλη του σώματος και έτσι ταξινομούνται ως μία από τις κατηγορίες ενός συνεχούς φάσματος ακούσιων κινήσεων, από τα τικ και τις μυοκλονίες στο ταχύτερο άκρο του, έως τις δυστονικές κινήσεις και στάσεις, στο βραδύτερο. Ωστόσο, η διάκριση μεταξύ χορειακών, αθետωσικών, δυστονικών και μυοκλονικών κινήσεων δεν είναι πάντοτε εφικτή και σε αρκετές μάλιστα περιπτώσεις είναι ιδιαίτερα δύσκολη, ακόμη και για νευρολόγους εξειδικευμένους στις κινητικές διαταραχές.

Από την άλλη μεριά, πολύ συχνά οι χορειακές κινήσεις δεν εμφανίζονται μόνες τους αλλά συνοδεύουν άλλες ακούσιες κινήσεις, όπως οι αθետωσικές ή οι βαλλιστικές κινήσεις. Οι αθետωσικές

κινήσεις ορίζονται από τη μεγαλύτερη διάρκειά τους και τη σχετική βραδύτητά τους, οφιοειδείς, ερπητικές, στροφικές, εν είδει ενός βραδύτερου χορού του Μπαλί ή της Ινδονησίας ενώ, οι βαλλιστικές κινήσεις είναι ταχείες αλλά αφορούν κυρίως το κέντρο των μελών. Στη συχνή περίπτωση συνύπαρξης χορειακών και αθետωσικών κινήσεων συνηθίζουμε να μιλάμε για χοραιοαθέτωση.

Αιτιολογία

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, σε όλες τις περιπτώσεις υπάρχει διακοπή της ρύθμισης των θαλαμοφλοιϊκών κινητικών οδών από τα βασικά γαγγλία, που μπορεί να οφείλεται σε κάποια δομική βλάβη, επιλεκτική νευρωνική εκφύλιση, στον αποκλεισμό υποδοχέων νευροδιαβιβαστών, ή σε άλλους μεταβολικούς παράγοντες εντός των βασικών γαγγλίων. Χορειακές κινήσεις μπορεί επομένως να εμφανιστούν στο πλαίσιο πολλών νοσημάτων και συνδρόμων (πίνακας 1). Οι αλλοιώσεις των νευροδιαβιβαστών του ραβδωτού μπορεί να προκύψουν ενδογενώς, όπως στη νόσο του Huntington, ή εξωγενώς όπως από τη χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων ή τη διακοπή τους και έτσι διακρίνονται δυο κύριες κατηγορίες: η πρωτοπαθής χορεία που εμφανίζεται σε έδαφος γενετικών νοσημάτων (κληρονομική χορεία) και η επίκτητη δευτεροπαθής χορεία. Συχνότερο παράδειγμα κληρονομικής χορείας είναι η χορεία του Huntington, ενώ δευτεροπαθούς χορείας η χορεία του Sydenham κατά την παιδική ηλικία και πιθανώς η φαρμακευτική χορεία κατά την ενήλικη ζωή (5). Αναγνωρίζεται ωστόσο πλήθος αιτίων χορείας, των οποίων η διάγνωση έχει εξαιρετική σημασία για την πρόγνωση, τους τρόπους αντιμετώπισης και τους γενετικούς παράγοντες. Πράγματι, ο κατάλογος των αιτίων είναι ιδιαίτερα μακρύς αλλά, όπως λέει ο Stanley Fahn (6), αυτό είναι παραπληθυντικό διότι πολλές από τις αιτίες είναι εμφανείς από το ιστορικό ή προκαλούν άλλα συμπτώματα και σημεία που κατευθύνουν τη διαγνωστική προσέγγιση. Η πρώτη αιτία της χορείας με εμφάνιση στην ενήλικη ζωή είναι η χορεία του Huntington, ενώ στα παιδιά οι πιο συνήθεις αιτίες είναι οι λοιμώξεις και η καρδιακή χειρουργική. Σε όλες τις ηλικίες πρέπει οπωσδήποτε να διερευνάται η περίπτωση λήψης ή διακοπής φαρμάκων.

Ο προτεινόμενος διαγνωστικός αλγόριθμος για την προσέγγιση ασθενούς με χορεία φαίνεται αναλυτικά στην εικόνα 1. Διευκρινίζεται αρχικά ο χορειακός χαρακτήρας των κινήσεων και η εντόπισή τους, καθώς και τα συνοδά συμπτώματα και σημεία που θα βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση. Η χορεία χαρακτηρίζεται συχνά από την παρουσία μιας κινητικής αστάθειας («αρνητική» χορεία), μιας αδυναμίας δηλαδή παρατεταμένης κινητικής προσπάθειας (impersistence), σύμπτωμα της οποίας είναι η πτώ-

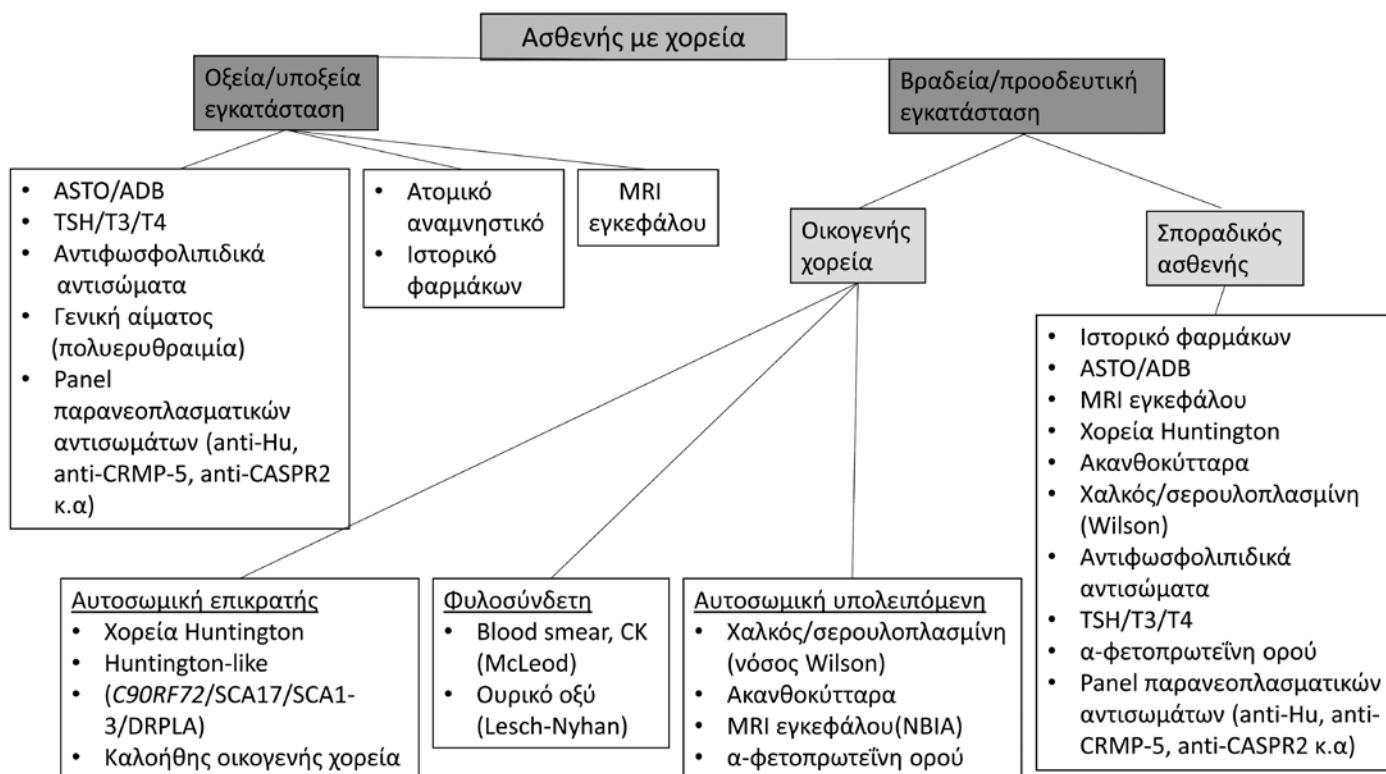
Πίνακας 1. Αίτια κληρονομικής και επίκτητης χορείας

ΑΙΤΙΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΧΟΡΕΙΑΣ	ΑΙΤΙΑ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΧΟΡΕΙΑΣ
Αυτοσωμική Επικρατής	Ανοσοεπαγόμενα
<ul style="list-style-type: none"> • Νόσος του Huntington • Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία 17 (SCA 17) • Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία 1-3 (SCA 1-3) • Huntington's disease-like 1, 2 / <i>C9ORF72</i> • Dentatorubropallidolusian atrophy (DRPLA) • Neuroferritinopathy (NBIA) • Καλοήθη κληρονομική χορεία (BHC) • Ανεπάρκεια GLUT1 • Παροξυσμικές δυσκινήσιες (γονίδια <i>PRRT2</i>, <i>SLC2A1</i>, <i>MR1</i>) • Μεταλλάξεις στο <i>ADCY5</i> • Μεταλλάξεις στο <i>PDE10A</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Χορεία Sydenham • Συστηματικός ερυθματώδης λύκος • Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο • Άλλα νοσήματα συνδεδειγμένου ιστού • Παρανεοπλασματική χορεία
Αυτοσωμική Υπολειπόμενη	Λοιμώδη
<ul style="list-style-type: none"> • Νευροακανθοκύτωση • Νόσος Wilson • Huntington's disease-like 3 • Αταξία Friedreich • Αταξία-τηλεαγγειεκτασία • Αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία • Νευροεκφυλιστικά σύνδρομα σχετιζόμενα με εγκεφαλική εναπόθεση σιδήρου (NBIA) • Μεταλλάξεις στο <i>PDE10A</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Συσχετιζόμενη με HIV/εγκεφαλοπάθεια HIV • Τοξοηλίωση • Νευροσύφιλη • Εγκεφαλίτιδες
Φυλοσύνδετα	Ενδοκρινικά
<ul style="list-style-type: none"> • Σύνδρομο McLeod • Σύνδρομο Lesch-Nyhan • Σύνδρομο Lubag 	<ul style="list-style-type: none"> • Υπερ/Υποθυρεοειδισμός • Υπερ/Υποπαραθυρεοειδισμός • Χορεία κύησης
Μιτοχονδριακά	Μεταβολικά
<ul style="list-style-type: none"> • Σύνδρομο Leigh • MELAS 	<ul style="list-style-type: none"> • Υπερ/Υπογλυκαιμία • Διαταραχές ηλεκτρολυτών • Έλλειψη B12
	Αγγειακά
	<ul style="list-style-type: none"> • Έμφρακτα βασικών γαγγλίων/υποφλοιώδη • Αγγειακές δυσπλασίες
	Νεοπλασματικά
	<ul style="list-style-type: none"> • Όγκοι εγκεφάλου ή μεταστάσεις /ΚΝΣ λέμφωμα • Ιδιοπαθής πολυερυθραιμία • Παρανεοπλασματικά
	Φαρμακευτικά
	<ul style="list-style-type: none"> • Όψιμη δυσκινήσια • Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκων

ση αντικειμένων. Η αστάθεια αυτή εμφανίζεται όταν ζητούμε από τον ασθενή να διατηρήσει μια σύσπαση, π.χ. να βγάλει και να κρατήσει προτεταμένη τη γλώσσα ή να σφίξει το χέρι μας, οπότε γίνεται αντιληπτή η αστάθεια της σύλληψης που είναι γνωστή ως «milkmaid movements» – κινήσεις αρμέγματος.

Οι κινήσεις μπορεί να είναι εστιακές, π.χ. στη γλωσσοστοματική περιοχή (στην περίπτωση της

όψιμης γλωσσικής δυσκινήσιος), ασύμμετρες, ή να εντοπίζονται σε συγκεκριμένες λειτουργικές μυϊκές ομάδες (στην κοιλιά ή στους αναπνευστικούς μύς στην περίπτωση της αναπνευστικής δυσκινήσιος). Στις πιο ακραίες περιπτώσεις η χορεία μπορεί να εμποδίζει όλες τις φυσιολογικές κινήσεις και το άτομο να σκοντάφτει όταν προσπαθεί να περπατήσει, να αδυνατεί να μιλήσει κανονικά λόγω κινήσεων στο πρόσωπο, το

Εικόνα 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος για την προσέγγιση ασθενούς με χορεία

στόμα τον λάρυγγα ή τους αναπνευστικούς μυς, να μην μπορεί να φάει λόγω κινήσεων στα χέρια ή στο στόμα, με αποτέλεσμα ενίοτε βαριά αναπηρία.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι χορειακές κινήσεις μπορεί να μην είναι συχνές και, καθώς είναι σύντομες και μικρού εύρους, μπορεί να συγχέονται με μυοκλονίες. Από την άλλη μεριά, σε άλλες περιπτώσεις, όπως στη νόσο του Sydenham ή στην αρχική φάση του συνδρόμου απόσυρσης, μπορεί να είναι πολύ συχνές, σχεδόν διαρκείς, δίνοντας μια εικόνα ακαθυσίας και ανησυχίας.

Στη συνέχεια, αναλύεται ο τρόπος εγκατάστασης των χορειακών κινήσεων, οξεία ή υποξεία έναρξη ή η βραδεία εγκατάστασή τους.

Η χορεία οξείας ή υποξείας εγκατάστασης είναι συνήθως επίκτητης αιτιολογίας. Η λήψη αναλυτικού ιστορικού του ασθενούς και της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνει, για τυχόν φάρμακα που προκαλούν την εμφάνιση χορείας ως ανεπιθύμητη ενέργεια, είναι απαραίτητη. Επιπλέον, επιβάλλεται η διενέργεια απεικόνισης εγκεφάλου, καθώς και ένας ενδελεχής έλεγχος για πιθανά αυτοάνοσα νοσήματα συμπεριλαμβανόμενων και των παρανεοπλασματικών (7). Σε περιπτώσεις παιδιών με χορεία απαιτείται ο έλεγχος για αντιστρεπτολυσίνη O (ASTO) και anti-DNaseB (ADB) για τη διερεύνηση πιθανής χορείας Sydenham (8) (εικόνα 1).

Στη χορεία με βραδεία προοδευτική εγκατάσταση ιδιαίτερη έμφαση θα δοθεί στην ύπαρξη κληρονο-

μικού ιστορικού, ανάλογα με το οποίο θα προσανατολιστούμε αντίστοιχα στη διενέργεια πιο ειδικού παρακλινικού ελέγχου (εικόνα 1).

Πότε τίθεται υποψία κληρονομικής χορείας;

Από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση του ασθενούς μπορεί να υποψιαστούμε τη γενετική φύση της χορείας. Η παρουσία ασθενούς στο οικογενειακό ιστορικό αποτελεί ισχυρή ένδειξη γενετικού νοσήματος. Το οικογενειακό ιστορικό θα πρέπει να λαμβάνεται ενδελεχώς και να περιλαμβάνει τουλάχιστον τρεις γενιές. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων κληρονομικής χορείας η μεταβίβαση του γονιδίου γίνεται με αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο, η πιθανότητα δηλαδή μεταβίβασης του παθολογικού γονιδίου που προκαλεί τη νόσο ισούται με 50% για κάθε απόγονο. Σε ένα αυτοσωματικό επικρατητικό νόσημα, όπως για παράδειγμα η νόσος Huntington, αναμένεται η ύπαρξη νοσούντων ατόμων σε κάθε γενιά (κάθετη κληρονομικότητα). Σε περιπτώσεις υπολειπόμενης χορείας μπορεί να υπάρχουν περισσότεροι από ένας πάσχοντες στην ίδια γενιά (οριζόντια κληρονομικότητα), χωρίς πάσχοντα γονέα. Συνοδές διαταραχές από το νευρικό ή άλλα συστήματα μπορεί να παραπέμπουν σε συγκεκριμένες γενετικές κλινικές οντότητες, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στη χορεία του Huntington με τη συχνή συνύπαρξη ψυχιατρικών διαταραχών ή στην καλοήγη κληρονομική χορεία με τη συχνή συνύπαρξη υποθυρεοειδισμού.

Το πρόβλημα του σποραδικού ασθενή

Η απουσία κληρονομικού ιστορικού δεν συνεπάγεται αποκλεισμό του ενδεχομένου κληρονομικής χορείας. Πολλές καταστάσεις μπορούν να εξηγήσουν την απουσία σαφούς οικογενειακού ιστορικού όπως, για παράδειγμα, μικρές οικογένειες, υιοθεσίες ή πρώιμοι θάνατοι από άλλα αίτια, ψευδής πατρότητα και επομένως ψευδώς αρνητικό οικογενειακό ιστορικό. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η ύπαρξη περιπτώσεων με ιδιαίτερα όψιμη έναρξη μιας νόσου, όπως για παράδειγμα στη νόσο του Huntington, όπου μπορεί να απουσιάζουν άλλα προσβεβλημένα μέλη (9).

Η κληρονομική χορεία εμφανίζεται σπάνια de novo (πρώτη εμφάνιση παθολογικής μεταλλάξης). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι για τη χορεία του Huntington – μακράν η συχνότερη κληρονομική χορεία – ευθύνονται δυναμικές μεταλλάξεις (επαναλήψεις τρινουκλεοτιδίων CAG). Στις μεταλλάξεις αυτές το γενετικό σφάλμα μεταπίπτει αρχικά σε επίπεδο προμετάλλαξης (αυξημένος αριθμός επαναλήψεων CAG χωρίς κλινική εικόνα), η οποία είναι ασταθής και μπορεί να δώσει στη συνέχεια παθολογικό αριθμό CAG με μερική ή πλήρη διεισδυτικότητα. Στα νοσήματα με δυναμικές μεταλλάξεις παρατηρείται το φαινόμενο της επίσπευσης, όσο μεγαλύτερος είναι δηλαδή ο αριθμός των επαναλήψεων CAG, τόσο πιο πρώιμη είναι η έναρξη της νόσου καθώς, δεδομένης της αστάθειας του επιμηκυμένου τμήματος του γονιδίου, συχνά οι απόγονοι νοσούν σε μικρότερη ηλικία από τους γονείς. Αυτό κυρίως συμβαίνει κατά την πατρική μεταβίβαση του παθολογικού γονιδίου στη νόσο Huntington.

Χορεία κληρονομικής αιτιολογίας

Η χορεία του Huntington

Η νόσος του Huntington είναι η πιο σημαντική αιτία χορείας λόγω των πολύ συγκεκριμένων εκφυλιστικών και γενετικών της χαρακτηριστικών και των ψυχοκοινωνικών της επιπτώσεων. Είναι μια αυτοσωματική επικρατής νευροεκφυλιστική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από την κλασική τριάδα συμπτωμάτων: 1. χορειοαθροιστικές κινήσεις, 2. προοδευτική έκπτωση των νοητικών λειτουργιών και 3. ψυχικές διαταραχές. Ο επιπολασμός της νόσου παγκοσμίως ανέρχεται σε 4-7/100.000. Στον ελληνικό πληθυσμό, ο επιπολασμός εκτιμάται σε 4/100.000 (10). Η νόσος εκδηλώνεται συνήθως μεταξύ της 4ης και 5ης δεκαετίας. Εξαιρεση αποτελεί η σπάνια νεανική μορφή της νόσου Huntington ή νόσος Westphal (juvenile Huntington disease - JHD), στην οποία η έναρξη των συμπτωμάτων τοποθετείται πριν την ηλικία των 20 ετών με επικράτηση στην κλινική εικόνα της δυσκαμψίας και της υπέρτονίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις συχνά τίθεται διαγνωστικό πρόβλημα που περιλαμβάνει και το δίλημμα διενέργειας γενετικού

ελέγχου (11). Όπως αναφέρθηκε, η νόσος μπορεί να εμφανισθεί και σε μεγαλύτερη της αναμενόμενης ηλικία (>60 ετών), (νόσος Huntington όψιμης έναρξης) (9).

Το υπεύθυνο γονίδιο της νόσου Huntington εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 4p16.3 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη "huntingtin" (HTT). Η μεταλλαγή συνίσταται σε αυξημένο αριθμό επαναλήψεων τρινουκλεοτιδίων CAG (≥ 40). Ο αριθμός επαναλήψεων των τρινουκλεοτιδίων συσχετίζεται αντίστροφα με την ηλικία έναρξης της νόσου, δηλαδή όσο περισσότερες είναι οι επαναλήψεις τρινουκλεοτιδίων, τόσο νωρίτερα εμφανίζονται τα συμπτώματα της νόσου (επίσπευση/anticipation). Επαναλήψεις τρινουκλεοτιδίων από 40 και πάνω σχετίζονται με πλήρη διεισδυτικότητα της νόσου. Σε επαναλήψεις 36-39 υπάρχει μερική διεισδυτικότητα, και ο φορέας μπορεί να μη νοσήσει. Επαναλήψεις 27-35 αναφέρονται ως προμετάλλαξεις, που σημαίνει ότι ο φορέας δεν θα νοσήσει, αλλά κινδυνεύει να αποκτήσει παιδί με περισσότερες επαναλήψεις που ενδέχεται να νοσήσει.

Η θεραπεία είναι συμπτωματική και η πρόγνωση είναι δυσμενής, καθώς οι ασθενείς καταλήγουν 10-20 έτη μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (12). Στη μαγνητική τομογραφία παρατηρείται ατροφία των κερκοφόρων πυρήνων (εικόνα 2). Με τον μοριακό γενετικό έλεγχο μπορεί να τεθεί βέβαιη διάγνωση στον πάσχοντα και να εντοπισθούν τυχόν υγιείς φορείς του παθολογικού γονιδίου. Επίσης, είναι εφικτή η πραγματοποίηση προγεννητικού ελέγχου ώστε να αποφευχθεί η μεταβίβαση του παθολογικού γονιδίου στις επόμενες γενιές.

Εικόνα 2. Ατροφία των κερκοφόρων πυρήνων σε ασθενή με χορεία Huntington



Huntington disease-like σύνδρομα

Τα Huntington-like σύνδρομα (HD-Like syndromes ή HD phenocopies) είναι νοσήματα με κλινική εικόνα παραπλήσια με αυτή της νόσου Huntington, αλλά αρνητικό μοριακό γενετικό έλεγχο για την υπεύθυνη μεταλλάξη της HTT. Περίπου το 1% των ασθενών με τυπικό φαινότυπο νόσου Huntington, ανήκουν σε κάποιο από τα HD-like σύνδρομα (13). Ως πιο συχνή γενετική αιτία των Huntington-like συνδρόμων φέρεται μια εξανουκλεοτιδική επανάληψη στο γονίδιο C9ORF72 (14,15). Η επανάληψη αυτή έχει συσχετισθεί παλαιότερα με την εμφάνιση μετωποκροταφικής εκφύλισης και πηλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης, και στον ελληνικό πληθυσμό (16). Σύμφωνα με τη νεότερη βιβλιογραφία, η μεταλλάξη ανευρίσκεται συχνά ως γενετική αιτία των Huntington-like συνδρόμων (14), γεγονός που επιβεβαιώθηκε πρόσφατα και στον ελληνικό πληθυσμό (15). Ακολουθούν σε συχνότητα η SCA17, και SCA1-3, η HD-like 2 σε Αφρικανικούς πληθυσμούς, και σπανιότερα η DRPLA, νευροφερριτινοπάθεια και νευροακανθοκύτωση (17). Έχει αναφερθεί και μια περίπτωση Έλληνα ασθενή με χορεία στον οποίο εντοπίστηκε μεταλλάξη SCA8 (18).

Νευροακανθοκύτωση

Πρόκειται για μια ομάδα σπάνιων κληρονομικών νευροεκφυλιστικών συνδρόμων με χαρακτηριστική εικόνα την παρουσία ακανθοκυττάρων στο περιφερικό αίμα σε ποσοστό πάνω από 10% των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Στη κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τα εξής: χορεία-ακανθοκύτωση (ChAc), σύνδρομο McLeod (MLS), HD-like 2 και PKAN (pantothenate kinase-associated neurodegeneration).

Η έναρξη της χορείας-ακανθοκύτωσης τοποθετείται κατά την 3η-4η δεκαετία, συνήθως με περιτοματικές υπερκινησίες δυστονικού τύπου και εξελίσσεται σε γενικευμένη χορεία με νοτική έκπτωση. Στα πλαίσια αυτής της κλινικής οντότητας μπορεί να εμφανιστούν επίσης παρκινσονισμός, δυστονία, επιληπτικές κρίσεις και αισθητική αξονική νευροπάθεια. Συχνά συνυπάρχει διαταραχή προσωπικότητας και συμπεριφοράς. Η υπεύθυνη για τη νόσο μεταλλάξη φέρεται στο γονίδιο *VPS13A*, στο χρωμόσωμα 9 και μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο. Η θεραπεία είναι αποκλειστικά συμπτωματική (19).

Καλοήθης οικογενής χορεία (BHC)

Η καλοήθης κληρονομική χορεία είναι ένα σπάνιο αυτοσωματικό επικρατές σύνδρομο με έναρξη στην παιδική ηλικία. Προηγείται συνήθως η δυσχέρεια βάδισης και έπεται η χορεία, χωρίς όμως να συνοδεύεται από γνωσιακές ή ψυχικές διαταραχές. Η εξέλιξη της νόσου είναι μη προοδευτική και το 1/3 των ασθενών παρατηρεί βελτίωση στη χορεία με τη πάροδο

της ηλικίας. Μεταλλάγες στο γονίδιο *NKX-2-1* (πρώων *TITF1* στο χρωμόσωμα 14q13.3) έχουν εντοπιστεί σε μερικές οικογένειες, αλλά όχι σε όλες. Ιδιαίτερη σημασία διαγνωστικά έχει το γεγονός ότι συχνά συνυπάρχει πνευμονοπάθεια και υποθυρεοειδισμός. Για το λόγο αυτό, η καλοήθης οικογενής χορεία εντάσσεται στα πλαίσια ενός ευρύτερου συνδρόμου (Σύνδρομο εγκεφάλου-πνεύμονος-θυρεοειδούς, Brain-lung-thyroid syndrome) (20).

Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι σε μια υποομάδα ασθενών με καλοήθη οικογενή χορεία ανευρίσκονται μεταλλάγες στο γονίδιο *ADCY5* (21).

Παροξυσμικές δυσκινησίες

Στα πλαίσια αυτής της ομάδας των παροξυσμικών δυσκινησιών μπορεί να εμφανιστεί και χορεία. Συνήθως οι χορειακές αυτές κινήσεις διαρκούν από λίγα λεπτά έως μερικές ώρες και ενδέχεται να υπάρχει κάποιος εκλυτικός παράγοντας όπως η άσκηση. Σε κάποιες περιπτώσεις με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα έχουν εντοπιστεί πρόσφατα μεταλλάγες στο γονίδιο *PRRT2* (21).

Χορεία επίκτητης αιτιολογίας

Χορεία του Sydenham (ή ελάσσων χορεία)

Η χορεία του Sydenham αποτελεί μια από τις κύριες επιπλοκές του ρευματικού πυρετού. Εξακολουθεί να θεωρείται η πρώτη αιτία αιφνίδιας εμφάνισης χορείας στην παιδική ηλικία, παρά την ραγδαία μείωση του επιπολασμού της νόσου στις αναπτυγμένες χώρες (22). Το κλινικό φάσμα της νόσου περιλαμβάνει χορειακές κινήσεις, tics, μειωμένο μυϊκό τόνο, διαταραχές συμπεριφοράς και νοτικές διαταραχές. Αν και η χορεία του Sydenham σχετίζεται με ανοσολογική απάντηση σε στρεπτοκοκκική λοίμωξη, ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της νόσου δεν έχει διαλευκανθεί. Γενικά, έχει καλή πρόγνωση, καθώς υποχωρεί σταδιακά με τη θεραπεία του ρευματικού πυρετού (17).

Χορεία της κύησης (Chorea Gravidarum)

Ως χορεία της κύησης ορίζεται κάθε χορεία με έναρξη κατά την περίοδο της κύησης. Συχνά αυτή η χορεία είναι δευτεροπαθούς αιτιολογίας με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και το συστηματικό ερυθρηματώδη ήλιο να αποτελούν τις πιο συχνές υποκείμενες αιτίες της. Συνήθως δεν απαιτείται φαρμακευτική αγωγή και υφίεται μετά τον τοκετό (23).

Ημιχορεία-Ημιβαλλισμός

Η ημιχορεία συνίσταται στην εμφάνιση χορειακόμορφων κινήσεων που περιορίζονται στο ένα ημιμόριο του σώματος. Πολλές φορές συνυπάρχουν και βαλλιστικές υπερκινησίες στο ίδιο ημιμόριο

(ημιβαλθισμός). Η ημιχορεία στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι αγγειακής αιτιολογίας, ιδιαίτερα σε περίπτωση αιφνίδιας εγκατάστασης. Θα πρέπει να διερευνάται η ύπαρξη εστιών στον αντίπλευρο θάλαμο, στα βασικά γάγγλια ή σε συσχετιζόμενες συνδέσεις τους (24).

Χορεία φαρμακευτικής αιτιολογίας

Πλήθος φαρμάκων μπορούν να προκαλέσουν χορεία ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Συχνά παρατηρείται χορεία στους παρκινσονικούς ασθενείς από τη λήψη levodopa, όπως και σε ασθενείς που λαμβάνουν νευροληπτικά στο πλαίσιο όψιμης δυσκινσίας. Άλλα υπεύθυνα φάρμακα είναι τα αντιεπιληπτικά, όπως η φαινυτοΐνη. Η χορεία φαρμακευτικής αιτιολογίας είναι συνήθως αναστρέψιμη με τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου δεν υπήρξε πλήρης ύφεση των κινήσεων (25).

Φαρμακευτική Αντιμετώπιση της χορείας

Η πρόγνωση εξαρτάται από το αίτιο. Η χορεία που επάγεται από φάρμακα είναι συνήθως παροδική εάν συνδέεται με αντιεπιληπτικά ή άλλα επίμονη όταν αποτελεί το όψιμο σύνδρομο που ακολουθεί τη λήψη νευροληπτικών. Οι ενδοκρινικές και ανοσοολογικές αιτίες μπορεί να περιοριστούν με τη θεραπεία της υποκείμενης αιτίας. Η νόσος του Huntington, η νευροσκανθοκύτωση και άλλες εκφυλιστικές παθήσεις έχουν φτωχή πρόγνωση, η οποία όμως εξαρτάται περισσότερο από την υποκείμενη κατάσταση και λιγότερο από τις ίδιες τις χορειακές κινήσεις.

Οι περισσότερες χορείες μπορεί να αντιμετωπιστούν με φαρμακευτική αγωγή που μειώνει την έντασή τους. Οι περισσότερες χορείες μπορεί να περιοριστούν με αναστολείς της ντοπαμίνης ή με φάρμακα που καταστρέφουν τα αποθέματα της ντοπαμίνης (depleting) ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων και τη συνυπάρχουσα νόσο.

Μερικές χορείες μπορεί να ανθίστανται σε κάθε αγωγή, όπως η ισχυρή χοραιοσθένωση ενός άνω άκρου μετά από αντίπλευρο αγγειακό επεισόδιο.

Η όψιμη χορεία μπορεί να αντιμετωπιστεί με νευροληπτικά ή άλλα, η βελτίωση αυτή μπορεί να είναι παροδική στην καλύτερη περίπτωση, καθώς συνήθως χρειάζονται όλο και μεγαλύτερες δόσεις.

Γενικά μιλώντας, η ήπια χορεία δεν απαιτεί αγωγή, καθώς οι συνέπειες της αγωγής μπορεί να είναι χειρότερες από όποια βραχυπρόθεσμη ανακούφιση. Επομένως, η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής για τη χορεία γίνεται μόνο όταν αυτή αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στη λειτουργικότητα του ασθενούς στην καθημερινή ζωή.

Άπαξ και υπάρξει ορθή διάγνωση και μπορεί να αποκλειστούν οι αναστρέψιμες αιτίες, όπως η απόσυρση δυνάμει υπεύθυνων φαρμάκων, μια

μη ειδική συμπτωματική αγωγή μπορεί να είναι οι βενζοδιαζεπίνες (π.χ. κλοναζεπάμη 0.5-6 mg την ημέρα). Πιο ισχυρά φάρμακα είναι οι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, όσο πιο ειδικοί στη δράση τους κατά των D2 υποδοχέων, τόσο πιο αποτελεσματικοί στην αναστολή των χορειακών κινήσεων. Συχνά χρησιμοποιούνται η αλοπεριδόλη, η ολανζαπίνη και η ρισπεριδόνη (17). Η χρήση τους απαιτεί προσοχή σε ασθενείς με συνοδό ακινητική-δυσκαμπτική συμπτωματολογία διότι μπορεί να εμφανίσουν παρκινσονισμό. Άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της χορείας είναι η τετραβενάζινη (26). Ωστόσο, η τετραβενάζινη έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση κατάθλιψης και μπορεί να προκαλέσει και αυτή παρκινσονισμό, συνεπώς χορηγείται με επιφύλαξη συνήθως όπου δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ή απέτυχαν τα νευροληπτικά.

Στις περιπτώσεις δευτεροπαθούς χορείας, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί το υποκείμενο νόσημα με την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, όπου αυτό είναι εφικτό.

Χορειακές κινήσεις μπορεί να επέλθουν με μια ποικιλία γενικών αναισθητικών κατά την έναρξη της νάρκωσης ή κατά τη μετεγχειρητική περίοδο της ανάνηψης. Η διαφορική διάγνωση σε αυτές τις περιπτώσεις περιλαμβάνει τις μυοκλονίες που συνδέονται με φάρμακα και τις ανοξικές μυοκλονίες. Η χοραιοσθένωση μπορεί να προκύψει μετά καρδιακή επέμβαση, ειδικά εάν χρησιμοποιηθεί ψύξη και εξωκαρδιακή κυκλοφορία. Δεν υπάρχουν ειδικοί αναισθητικοί παράγοντες που πρέπει να αποφεύγονται σε κάποιον με χορεία, αν και αντιχολινεργικά φάρμακα μπορεί να αυξάνουν τα συμπτώματα.

Η χορεία της εγκυμοσύνης και η χορεία μεταβολικής ή ενδοκρινικής αιτίας πρέπει να ληφθούν υπόψη ως πιθανές διαγνώσεις σε οποιαδήποτε έγκυο εμφανίζει υπερκινησίες. Συνήθως δεν χρειάζεται αγωγή καθώς η χορεία εξαφανίζεται κατά τη λοχεία ή όταν διορθώνεται η υποκείμενη ενδοκρινής ή μεταβολική διαταραχή.

Η πρόληψη ειδικών καταστάσεων είναι κάτι που πρέπει να έχουμε κατά νου, για παράδειγμα, η μείωση των δόσεων λεβοντόπα στους ασθενείς με Parkinson μπορεί να προλάβει την ανάδυση χορειακών κινήσεων στο πλαίσιο της δυσκινσίας.

Νεότερα δεδομένα

Η πρώτη genome-wide association study (GWAS) που πρόσφατα ολοκληρώθηκε σε ασθενείς με χορεία του Huntington ανέδειξε ισχυρή συσχέτιση πολυμορφισμών σε γονίδια που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA με την ηλικία έναρξης της νόσου (26, 27). Το εύρημα αυτό αποτελεί την πρώτη ισχυρή ένδειξη για την ύπαρξη νοσοτροποποιητικών γονιδίων στη χορεία του Huntington, πέραν του μεγέθους της επέκτασης CAG στο γονίδιο *HTT*.

Όπως προαναφέρθηκε, σημαντικό νεότερο

δεδομένο αποτελεί και η ανεύρεση της πρόσφατα ανακαλυφθείσας εξανουκλεοτιδικής επανάληψης στο γονίδιο *C9ORF72* ως την πιο συχνή γενετική αιτία των Huntington-like συνδρόμων (14), γεγονός που επιβεβαιώθηκε και στον ελληνικό πληθυσμό (15).

Πρόσφατα επίσης, μεταλλάξεις στα γονίδια *ADCY5* και *PDE10A* έχουν αναγνωρισθεί ως σημαντικές αιτίες κληρονομικής χορείας με έναρξη στην παιδική ηλικία (21). Μεταλλάξεις στο *ADCY5* δίνουν συχνά κλινική εικόνα καλοήθους οικογενούς χορείας και ακολουθούν επικρατητική μεταβίβαση. Ορισμένες μεταλλάξεις στο *PDE10A* συσχετίζονται με χαρακτηριστική εικόνα στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (αμφοτερόπλευρη αύξηση έντασης σήματος στο ραβδωτό) και ακολουθούν επικρατητική μεταβίβαση. Άλλες μεταλλάξεις σχετίζονται με βαρύτερη κλινική εικόνα και ακολουθούν υπολειπόμενη μεταβίβαση (21).

Όσον αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χορείας, υπάρχουν αναφορές που διαπιστώνουν βελτίωση σε ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε deep brain stimulation (DBS), ιδιαίτερα σε νοσήματα όπως η νόσος Huntington και η χορεία-ακανθοκύτωση (28). Ωστόσο, αν και πολλά υποσχόμενη θεραπεία, βρίσκεται ακόμη σε πειραματικό στάδιο και αφορά μόνο ανθεκτικές μορφές που δεν ελέγχονται με τη συνήθη φαρμακευτική αγωγή.

Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, η χορεία σε μεγάλο ποσοστό οφείλεται σε γενετικά αίτια. Ενδείξεις όπως η ύπαρξη άλλων μελών της οικογένειας του πάσχοντα με χορεία ή άλλα νευροψυχιατρικά συμπτώματα, δεν θα πρέπει να διαφεύγουν από τους κλινικούς νευρολόγους. Ωστόσο, η απουσία κληρονομικού ιστορικού δε σημαίνει και αποκλεισμό των γενετικών νοσημάτων. Επιπλέον, στις περιπτώσεις με γενετικό υπόβαθρο μπορεί να αποφευχθεί η μεταβίβαση των παθολογικών γονιδίων στις διαδοχικές γενιές με την κατάλληλη γενετική συμβουλή και τον έγκαιρο προγεννητικό έλεγχο.

Σημεία κλειδιά

- Η χορεία συνυπάρχει συχνά με άλλα υπερκινησία όπως η αθέτωση.
- Η ύπαρξη κληρονομικού ιστορικού αποτελεί ισχυρή ένδειξη χορείας γενετικής αιτιολογίας.
- Η απουσία κληρονομικού ιστορικού δεν αποκλείει την κληρονομική χορεία.
- Η χορεία γενετικής αιτιολογίας μεταβιβάζεται στην πλειονότητα της με αυτοσωματικό επικρατή τρόπο.
- Η νόσος Huntington αποτελεί τη συχνότερη αιτία κληρονομικής χορείας.
- Η χορεία του Sydenham είναι το κυριότερο αίτιο επίκτητης χορείας στην παιδική ηλικία.
- Η χορεία φαρμακευτικής αιτιολογίας είναι το κυριότερο αίτιο επίκτητης χορείας στους ενήλικες.

- Φάρμακο εκλογής για τις περιπτώσεις που η χορεία επηρεάζει σοβαρά τη λειτουργικότητα του ασθενούς αποτελούν τα νευροληπτικά.

- Σε περιπτώσεις ανθεκτικής χορείας χρήση μπορεί επίσης να φανεί η τετραβεναζίνη.

Βιβλιογραφία

1. Huntington G. On Chorea. *J Neuropsychiatr*. 2003;15(1):109–12.
2. Thompson PD, Marsden CD et al. The coexistence of bradykinesia and chorea in Huntington's disease and its implications for theories of basal ganglia control of movement. 1988;111:223–44.
3. Hallett M, Obeso J. Where does chorea come from? Cortical excitability findings challenge classic pathophysiological concepts. *Mov Disord*. 2015;30(2):169–70.
4. Lee MS, Marsden CD. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord*. 1994;9(5):493–507.
5. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):589–602.
6. Fahn S, Greene PE, Ford B, Bressman S. *Handbook of Movement Disorders*. Blackwell Science; 1998. p. 75.
7. O'Toole O, Lennon VA, Ahlskog JE, Matsumoto JY, Pittock SJ, Bower J, et al. Autoimmune chorea in adults. *Neurology*. 2013;80(12):1133–44.
8. Gilbert DL. Acute and chronic chorea in childhood. *Semin Pediatr Neurol*. 2009;16(2):71–6.
9. Koutsis G, Karadima G, Kladi A, Panas M. Late-onset Huntington's disease: diagnostic and prognostic considerations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(7):726–30.
10. Panas M, Karadima G, Vassos E, Kalfakis N, Kladi A, Christodoulou K, et al. Huntington's disease in Greece: The experience of 14 years. *Clin Genet*. 2011;80(6):586–90.
11. Koutsis G, Karadima G, Kladi A, Panas M. The challenge of juvenile Huntington disease: To test or not to test. *Neurology*. 2013;80(11):990–6.
12. Zielonka D, Mielcarek M, Landwehrmeyer GB. Update on Huntington's disease: Advances in care and emerging therapeutic options. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(3):169–78.
13. Martino D, Stamelou M, Bhatia KP. The differential diagnosis of Huntington's disease-like syndromes: "red flags" for the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;650–6.
14. Hensman DJ, Poulter M, Beck J, Hehir J, Polke JM, Campbell T, et al. *C9ORF72* expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology*. 2014;82(4):292–9.
15. Koutsis G, Karadima G, Kartanou C, Kladi A, Panas M. *C9ORF72* hexanucleotide repeat expansion

- sions are a frequent cause of Huntington disease phenocopies in the Greek population. *Neurobiol Aging*. 2015;36(1):547.e13-547.e16.
16. Mok KY, Koutsis G, Schottlaender LV, Polke J, Panas M, Houlden H. High frequency of the expanded *C9ORF72* hexanucleotide repeat in familial and sporadic Greek ALS patients. *Neurobiol Aging*. 2012;33(8):1851.e1-1851.e5.
 17. Hermann A, Walker RH. Diagnosis and treatment of chorea syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(2):514.
 18. Koutsis G, Karadima G, Pandraud A, Sweeney MG, Paudel R, Houlden H, et al. Genetic screening of Greek patients with Huntington's disease phenocopies identifies an SCA8 expansion. *J Neurol*. 2012;259(9):1874–8.
 19. Walker RH. Untangling the Thorns : Advances in the Neuroacanthocytosis Syndromes. 2015;8(2):41–54.
 20. Gras D, Jonard L, Roze E, Chantot-Bastarud S, Koht J, Motte J, et al. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long term follow-up in a large series with new mutations in the *TITF1/NKX2-1* gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(10):956–62.
 21. Bonthius DJ, Karacay B. Sydenham's chorea: Not gone and not forgotten. *Semin Pediatr Neurol*. 2003;10(1):11–9.
 22. Kranick SM, Mowry EM, Colcher A, Horn S, Golbe LI. Movement disorders and pregnancy: a review of the literature. *Mov Disord*. 2010;25(6):665–71.
 23. Handley A, Medcalf P, Hellier K, Dutta D. Movement disorders after stroke. *Age Ageing*. 2009;38(3):260–6.
 24. Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Ruiz PJ, Molina JA. Drug-Induced Movement Disorders. 1997;16(3):180–204.
 25. Armstrong MJ, Miyasaki JM. Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;79(6):597–603.
 26. Bettencourt C, Moss DH, Flower M, Wiethoff S, Brice A, Goizet C, et al. DNA repair pathways underlie a common genetic mechanism modulating onset in polyglutamine diseases. *Ann Neurol*. 2016;983–90.
 27. Mahlkecht P, Limousin P, Foltynie T. Deep brain stimulation for movement disorders: update on recent discoveries and outlook on future developments. *J Neurol*. 2015.

ΜΥΟΚΛΟΝΟΣ

Κατσαρού Ζ.¹, Μποσταντζοπούλου Σ.²

¹ Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»

² Γ' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ

Περίληψη

Μυόκλονος ονομάζεται μια αιφνίδια, βραχεία, αστραπιαία, ακούσια κίνηση, που προκαλείται από μυϊκές συσπάσεις (θετικός μυόκλονος) ή από αναστολή μυϊκής σύσπασης (αρνητικός μυόκλονος), εκλύεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα και ενδεχόμενα από το περιφερικό. Με βάση την αιτιολογία, ο μυόκλονος ταξινομείται σε τέσσερις μεγάλες ομάδες: Φυσιολογικός, ιδιοπαθής, επιληπτικός και συμπτωματικός. Στην καθημερινή κλινική πράξη ταξινομούμε το μυόκλονο περιγραφικά ανάλογα με την κατανομή του στο σώμα (εστιακός, τμηματικός, κορμικός, πολυεστιακός, γενικευμένος) ή καλύτερα ανάλογα με την ανατομική του προέλευση (φλοιϊκός, υποφλοιϊκός, νωτιαίος, περιφερικός). Η διαγνωστική διερεύνηση του μυόκλονου ακολουθεί διαφορετική κατεύθυνση ανάλογα με την ανατομική του προέλευση και τα συνοδά κλινικά χαρακτηριστικά. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει πλήρη διερεύνηση για συστηματικά νοσήματα, μεταβολικές διαταραχές, δομικές βλάβες του ΚΝΣ, νεοπλασμάτα κ.λπ. Η διερεύνηση εξειδικεύεται με βάση τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα προκειμένου να τεθεί η διάγνωση. Σε πολλές περιπτώσεις ο μυόκλονος μπορεί να ταυτοποιηθεί μόνο με γενετικό έλεγχο. Η θεραπεία του μυόκλονου είναι αιτιολογική στις περιπτώσεις που αυτό είναι εφικτό και συμπτωματική, με τη χρήση κυρίως αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Λέξεις ευρετηρίου: Μυόκλονος, επιληψία, κινητικές διαταραχές

MYOCLONUS

Katsarou Z.¹, Bostantjopoulou S.²

¹ Department of Neurology, Hippokration Hospital Thessaloniki

² 3rd University Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

Myoclonus is defined as a sudden, brief, lightening-like involuntary movement caused by muscular contractions (positive myoclonus) or inhibitions (negative myoclonus), arising abnormally from the central or peripheral nervous system. Myoclonus occurs via many different etiologies and pathophysiological mechanisms. A detailed etiological classification system yields four main categories: physiologic, essential, epileptic, symptomatic. However myoclonus can also be differentiated in terms of its anatomic origin, body distribution and relation to stimuli or movement. A practical approach to myoclonus diagnostics is based on a classification according to its anatomical origin. Thus, myoclonus is classified as cortical, subcortical, spinal (segmental, propriospinal) and peripheral. Diagnostic evaluation of a patient with myoclonus is complex and requires a thorough laboratory investigation based on the specific characteristics of each patient. Electrophysiological evaluation can determine the anatomical source of myoclonus and neuroimaging may reveal structural lesions. A significant number of metabolic, immunological, paraneoplastic and iatrogenic causes related to myoclonus should be excluded. Genetic testing can be applied to specific patients with positive family history for genetic causes of myoclonus or a similar phenotype. Treatment of myoclonus is etiological and symptomatic, with anti-epileptic drugs being the most effective. Botulinum toxin can be helpful for cases with peripheral or strictly focal localization, while DBS is promising, but it is still under investigation.

Key words: Myoclonus, movement disorders, epilepsy

Ορισμός

Μυόκλιονος ονομάζεται μια αιφνίδια, βραχεία, αστραπιαία, ακούσια κίνηση, που προκαλείται από μυϊκές συσπάσεις (θετικός μυόκλιονος) ή από αναστολή μυϊκής σύσπασης (αρνητικός μυόκλιονος), που εκλύεται από διάφορες ανατομικές περιοχές με διαφορετικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό (φλοιός, στέλεχος, νωτιαίος μυελός, περιφερικά νεύρα) (1, 2). Με βάση τον ορισμό τα δύο βασικά μορφολογικά χαρακτηριστικά του μυόκλιονου, που τον διαφοροποιούν από τις άλλες κινητικές διαταραχές, είναι η αστραπιαία εμφάνιση και η βραχεία διάρκεια (3, 4).

Επιδημιολογία του μυόκλιονου: Τα επιδημιολογικά στοιχεία για το μυόκλιονο είναι φτωχά, επειδή δεν υπάρχουν σημαντικές, εκτενείς, σχετικές μελέτες. Η πιο γνωστή μελέτη της επιδημιολογίας του μυόκλιονου έγινε στο Olmsted County της Minnesota, στο χρονικό διάστημα 1976-1990 και αναφέρει ότι ο επιπολασμός του μυόκλιονου ήταν 8.6/100000 και η επίπτωση 1.3/100000/έτος (5).

Ταξινόμηση του μυόκλιονου

Ο μυόκλιονος μπορεί να είναι ένα μεμονωμένο σύμπτωμα στα πλαίσια ενός νοσήματος με πολύμορφη κλινική εικόνα ή να αποτελεί μία ξεχωριστή νοσολογική οντότητα (6). Ο μυόκλιονος ταξινομείται με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά του, την ανατομική του προέλευση και την αιτιολογία.

Ταξινόμηση του μυόκλιονου με βάση την αιτιολογία

Η πιο σωστή ταξινόμηση του μυόκλιονου είναι η αιτιολογική (6). Με βάση αυτό το κριτήριο ο μυόκλιονος ταξινομείται σε τέσσερις μεγάλες ομάδες: Φυσιολογικός, ιδιοπαθής, επιληπτικός και συμπτωματικός μυόκλιονος (2, 6-10). Ο φυσιολογικός μυόκλιονος εμφανίζεται σε υγιή άτομα σε ωρισμένες καταστάσεις (π.χ. υπνικά τινάγματα, λόξυγκας κ.λπ.). Ο ιδιοπαθής μυόκλιονος αποτελείται από ένα μυοκλιονικό σύνδρομο στο οποίο ο μυόκλιονος είναι το μοναδικό ή το κυρίαρχο σύμπτωμα. Ο ιδιοπαθής μυόκλιονος μπορεί να είναι σποραδικός ή κληρονομικός. Ο κληρονομικός ιδιοπαθής μυόκλιονος είναι συνώνυμος με την μυοκλιονική δυστονία η οποία στο 40% των περιπτώσεων οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο της ε-σαρκογλυκάνης (DYT11) (1, 4, 9). Ο όρος επιληπτικός μυόκλιονος χρησιμοποιείται για να υποδηλώσει καταστάσεις όπου ο μυόκλιονος συμβαίνει στο πλαίσιο επιληψίας, και μία από τις εκδηλώσεις των επιληπτικών προσβολών είναι ο μυόκλιονος. Ο επιληπτικός μυόκλιονος συνοδεύεται από επιληπτικές εκφορτίσεις στο ΗΕΓ. Ο συμπτωματικός μυόκλιονος, που αποτελεί την πιο συχνή μορφή μυόκλιονου, αναφέρεται στον μυόκλιονο που παρατηρείται στα πλαίσια μίας νευρολογικής ή μη διαταραχής. Τα τελευταία χρόνια, με την αλματώδη πρόοδο της γενετικής, αρκετές νοσολογικές

οντότητες με κύριο χαρακτηριστικό το μυόκλιονο μπορούν να ταξινομηθούν με βάση γνωστές γονιδιακές διαταραχές (11-12). Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι κυριότερες αιτίες εμφάνισης μυόκλιονου.

Ταξινόμηση του μυόκλιονου με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά

Η κλινική ταξινόμηση του μυόκλιονου βασίζεται: α) στην κατανομή του στο σώμα (εστιακός, τμηματικός, πολυεστιακός, γενικευμένος. Μία άλλη διάκριση είναι κορμικός μυόκλιονος ή μυόκλιονος των άκρων), β) στη σχέση του με την κίνηση και τα ερεθίσματα (αυθόρμητος/ηρεμίας, στάσης, ενέργειας/κινητικός, αντανάκλαστικός-εκλυόμενος από εξωτερικά ερεθίσματα. Μία σπάνια μορφή μυόκλιονου που ειδικεύεται στην όρθια στάση είναι ο ορθοστατικός μυόκλιονος) και γ) σε σχέση με τη ρυθμικότητα του (άρρυθμος, ρυθμικός, επαναλαμβανόμενος / περιοδικός) (2, 7-10, 13, 14).

Ταξινόμηση του μυόκλιονου με βάση την ανατομική προέλευση

Ο μυόκλιονος με βάση την ανατομική του προέλευση διακρίνεται φλοιϊκό, υποφλοιϊκό, νωτιαίο, περιφερικό. Η διαφοροποίηση του μυόκλιονου ανάλογα με την ανατομική του προέλευση δίνει μια σταθερή βάση για να προχωρήσει κανείς στην αιτιολογική διερεύνηση. Η διαφοροποίηση αυτή δεν είναι εύκολη, επειδή για να μπορέσουμε με ακρίβεια να εντοπίσουμε την ανατομική περιοχή, που ευθύνεται για τη έκλυση του μυόκλιονου, θα πρέπει εκτός από την κλινική εικόνα να βασιστούμε και σε νευροφυσιολογικά χαρακτηριστικά (1, 2, 4, 9, 10, 13, 15).

Φλοιϊκός μυόκλιονος:

Είναι ο πιο συχνός τύπος μυόκλιονου και είναι αποτέλεσμα ανώμαλων ηλεκτρικών εκφορτίσεων του κινητικο-αισθητικού φλοιού. Χαρακτηρίζεται από βραχείας διάρκειας συσπάσεις (<100 msec) συννηθέστερα με εστιακή ή πολυεστιακή εντόπιση, ενίοτε όμως και με τμηματική ή γενικευμένη εντόπιση. Συνήθως εμφανίζεται στο πρόσωπο και τα περιφερικά τμήματα των άκρων. Μπορεί να είναι αυθόρμητος, ευαίσθητος σε ερεθίσματα (απτικά ή οπτικά) ή να εκλύεται με την κίνηση (12, 8-10). Μία κλινική εκδήλωση του φλοιϊκού μυόκλιονου είναι ο πολυμυμυόκλιονος που εμφανίζεται σε παρκινσονικά σύνδρομα (2). Ο όρος φλοιϊκός μυοκλιονικός τρόμος ή «φλοιϊκός τρόμος» χρησιμοποιείται όταν τα μυοκλιονικά τινάγματα είναι μικρού εύρους, ρυθμικά επαναλαμβανόμενα (διάρκειας <50 msec, συχνότητας 8-18 Hz) σχεδόν συνεχόμενα. Εμφανίζεται κυρίως στα δάχτυλα και στα χέρια στην πρόταση και είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση από τον ιδιοπαθή τρόπο. Συχνότερα εμφανίζεται στην καλοήγη οικογενή μυοκλιονική επιληψία που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο τύπο (BADFME) (1, 10). Νευροφυσιολογικά, ο φλοιϊκός

Πίνακας 1. Αιτιολογική ταξινόμηση του μυόκλονου (2-4, 6, 10)

I. Φυσιολογικός
Υπνικά τινάγματα, Μυόκλονος λόγω άγχους, Μυόκλονος μετά από σωματική άσκηση, Λόξυγκας, Καλοήθης νεογνικός μυόκλονος σίτισης, Φυσιολογικό αντανακλαστικό αιφνιδιασμού
II. Ιδιοπαθής μυόκλονος (+/- δυστονία):
Κληρονομικός (DYT 11, 15 & 26), Οικογενής, Σποραδικός
III. Επιληπτικός μυόκλονος (επικρατούν οι επιληπτικές κρίσεις και όχι η εγκεφαλοπάθεια τουλάχιστον στην έναρξη):
A. «Κλάσματα επιληψίας» Μεμονωμένες μυοκλονίες /Φωτοευαίσθητος μυόκλονος Μυοκλονικές αφαιρέσεις (petit mal), Epilepsia partialis continua B. Μυοκλονικές επιληψίες της παιδικής ηλικίας Βρεφικοί σπασμοί / Βαρεία βρεφική μυοκλονική επιληψία (σύνδρομο Dravet) / σύνδρομο Lennox-Gastau / Μυοκλονική ασατική επιληψία (Doose) / Κρυπτογενής μυοκλονική επιληψία (Aicardi) / Νεανική μυοκλονική επιληψία Γ. Καλοήθης οικογενής μυοκλονική επιληψία Δ. Προϊούσες μυοκλονικές επιληψίες [Unverricht-Lundborg,(EPM1A) / EPM1B/EPM4 κ.ά.]
IV. Συμπτωματικός <u>μυόκλονος</u> (Επικρατεί μία σταθερή ή προοδευτική εγκεφαλοπάθεια)
A. Θησαυριδώσεις: Νόσος σωματίων Lafora (EPM2) / Λιπιδώσεις (π.χ. GM1& GM2 γαγγλιοσιδώσεις Krabbe) / Κηροειδής λιποφουσκίνωση / Σιαλίδωση B. Νωτιοπαρεγκεφαλιδική εκφύλιση: Προϊούσα μυοκλονική αταξία / Κληρον. Νωτιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες (SCA1, SCA3, SCA16, SCA20 κ.ά. / N.Freidreich/αταξία τηλαγγειεκτασία Γ. Νευροεκφυλιστικά νοσήματα με συμμετοχή των βασικών γαγγλίων: N. Wilson /NBIA / N.Huntington / Φθιοβοσική γαγγλ. εκφύλιση / Ατροφία πολλαπλών συστημάτων / Οδοντω-ερυθρο-ωχρο-λιουσιανή ατροφία / N. Niemann- Pick / N. Parkinson Δ. Ανοϊες: N.Creutzfeldt-Jakob / N. Alzheimer Ε. Ιογενείς-λοιμώδεις εγκεφαλοπάθειες: Υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτις / Ληθαργική εγκεφαλίτις / Εγκεφαλίτις από ιό Arbor / Εγκεφαλίτις από ιό απλού έρπητα, Μεταλοιμώδης εγκεφαλίτις / N.Whipple /AIDS / προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια. ΣΤ. Ανοσολογικές διαταραχές: Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα / Σύνδρομο οψόκλονου-μυόκλονου / Σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου / Εγκεφαλοπάθεια Hashimoto / Κοιλιοκάκη Ζ. Μεταβολικές διαταραχές (κληρονομικές και επίκτητες): Ηπατική ανεπάρκεια Νεφρική ανεπάρκεια / Υπονατρίαμία / Υπογλυκαιμία / Μη κετονική υπεργλυκαιμία / Μιτοχονδριακή εγκεφαλομυοπάθεια /Πολλαπλή ανεπάρκεια καρβοξυλάσης / Ανεπάρκεια βιοτίνης / ανεπάρκεια του μεταφορέα της γλυκόζης τύπου 1 / εγκεφαλοτενόντια ξανθωμάτωση Η. Τοξικές εγκεφαλοπάθειες: Από: βισμούθιο, βαρέα μέταλλα, βρωμιούχο μεθύλιο, DDT, φάρμακα Θ. Εγκεφαλοπάθειες από φυσικούς παράγοντες: Μετα-ανοξική (Lance-Adams) / Μετα-τραυματική / Μετά από: θερμοληξία, ηλεκτροληξία, αποσυμπίεση Κ. Εστιακή βλάβη ΚΝΣ: ΑΕΕ / Όγκος / Τραύμα / Βλάβες στην περιοχή οδοντωτού πυρήνα – πυρήνα της κάτω ελίας Λ. Ψυχογενής μυόκλονος

EPM = Epilepsy Progressive Myoclonic

N = νόσος

NBIA = Neurodegeneration with brain iron accumulation

SCA = Spinocerebellar

μυόκλονος με βάση πολυγραφικές καταγραφές και με τη μέθοδο της οπισθοδρομικής μεσοστάθμισης (back-averaging) χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση φλοιϊκής δραστηριότητας, πριν από την έναρξη της μυϊκής σύσπασης. Η δραστηριότητα αυτή εντοπίζεται στον αισθητικο-κίνητο φλοιό. Άλλο χαρακτηριστικό εύρημα είναι τα γιγάντια σωματοαισθητικά προκλητά

δυναμικά, η ενίσχυση του αντανακλαστικού C και η έλλειψη προπαρασκευαστικού δυναμικού κίνησης (bereitschaftspotential) (2, 9, 10, 15-18). Αιτίες φλοιϊκού μυόκλονου είναι διάφορα επιληπτικά μυοκλονικά σύνδρομα, ανοξία, φάρμακα και τοξικές ουσίες, νευροεκφυλιστικά νοσήματα, νόσος Creutzfeldt-Jacob κ.λπ.

Υποφλοιϊκός μυόκλιονος:

Ο υποφλοιϊκός μυόκλιονος/μυόκλιονος στελέχους υποδιαιρείται σε δύο κατηγορίες: α) μη τμηματικός (αντανακλαστικός δικτυωτός μυόκλιονος, σύνδρομο αιφνιδιασμού-υπερέκπληξης) και β) τμηματικός (μυόκλιονος ή τρόμος της υπερώας) (1, 4, 9, 10). Και στους δύο τύπους του μη τμηματικού υποφλοιϊκού μυόκλιονου ο μυόκλιονος προέρχεται από το ουραίο τμήμα του στελέχους και η φορά ενεργοποίησης των μυών είναι είτε ανιούσα με συμμετοχή μυών που νευρώνονται από το στέλεχος είτε κατιούσα και αφορά μους που νευρώνονται από το νωτιαίο μυελό (1, 9, 10). Ο μυόκλιονος είναι γενικευμένος και χαρακτηρίζεται από κάμψη του αυχένα, ανύψωση ώμων και έκταση κορμού και γονάτων. Ο αντανακλαστικός δικτυωτός μυόκλιονος χαρακτηρίζεται από γενικευμένο μυόκλιονο, κυρίως κορμικό, αυθόρμητο, εκλυόμενο με την κίνηση ή με σωματοαισθητικό ερέθισμα, κυρίως στα άκρα. Η υπερέκπληξη είναι μία παθολογικά υπερβολική αντίδραση αιφνιδιασμού, που εκλύεται συνήθως από μη αναμενόμενο ερέθισμα, κυρίως ακουστικό ή σωματοαισθητικό στην περιοχή προσώπου, κεφαλής ή άνω μέρους θώρακα. Η υπερέκπληξη μπορεί να είναι κληρονομική (μετάλλαξη στην α1 υπομονάδα του υποδοχέα της γλυκίνης), ιδιοπαθής ή συμπτωματική (9, 10). Νευροφυσιολογικά στις περιπτώσεις του υποφλοιϊκού μυόκλιονου η εξάπλωση των μυϊκών (2, 9, 10, 15-18) συσπάσεων έχει κεντρομόλο κατεύθυνση και η φλοιϊκή απάντηση είναι μεταγενέστερη της μυϊκής σύσπασης, γεγονός που δείχνει την εξωφλοιϊκή έναρξη της ερεθιστικής δραστηριότητας. Τα σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά δεν είναι γιγάντια (3, 10, 16, 17). Υπάρχουν περιπτώσεις που ο μυόκλιονος έχει φλοιϊκή και υποφλοιϊκή προέλευση ταυτόχρονα (υποφλοιϊκός-φλοιϊκός μυόκλιονος) π.χ. προϊούσες μυοκλονικές επιληψίες, νεανική μυοκλονική επιληψία, σύνδρομο Lance-Adams, κ.ά. (3, 10, 15, 17). Ο μυόκλιονος της υπερώας είναι ένας τύπος τμηματικού υποφλοιϊκού μυόκλιονου, όμως από ορισμένους ερευνητές χαρακτηρίζεται σαν τρόμος υπερώας. Χαρακτηρίζεται από ρυθμικές (1-2Hz) συσπάσεις της μαθητικής υπερώας. Μπορεί να είναι εκδήλωση βλάβης (συμπτωματικός μυόκλιονος της υπερώας) στην περιοχή του τριγώνου Guillain-Mollaret είτε μόνος του, χωρίς άλλο νευρολογικό εύρημα (ιδιοπαθής μυόκλιονος της υπερώας) (1,2,10).

Νωτιαίος μυόκλιονος:

Ο νωτιαίος μυόκλιονος υποδιαιρείται σε νωτιαίο τμηματικό μυόκλιονο και σε ιδιοδεκτικό νωτιαίο μυόκλιονο. Ο νωτιαίος τμηματικός μυόκλιονος είναι αυθόρμητος, εστιακός, περιορίζεται σε μερικά μόνο συνεχή μωτόμια μονόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα, μπορεί να διατηρείται στον ύπνο, και στην εκούσια κίνηση. Η ανατομική του κατανομή τον διαχωρίζει από τον περιφερικό μυόκλιονο, όπου οι μυϊκές συσπάσεις αφορούν μους που νευρώνονται από ένα συγκεκριμένο νεύρο (1,

9,1 0). Ο νωτιαίος τμηματικός μυόκλιονος μπορεί να είναι άρρυθμος, αλλά συχνότερα είναι ρυθμικός με συχνότητα, από 1-2/min μέχρι 100- 240/min και διάρκεια σύσπασης μέχρι 1000 msec (9,19). Από πλευράς αιτιολογίας συνήθως υπάρχει δομική βλάβη και αναφέρονται απομυελινωτικά νοσήματα, μυελίτιδα, χωροκατακτητικές εξεργασίες κ.ά.(4,8,9,19,20-22).Ο ιδιοδεκτικός νωτιαίος μυόκλιονος χαρακτηρίζεται από συσπάσεις των κορμικών μυών, που μετατοπίζονται προς τα πάνω και προς τα κάτω από το σημείο έναρξης και προκαλούν κινήσεις καμπτικού τύπου. Οι συσπάσεις αυτές έχουν διάρκεια 300 msec - 3 sec. Συνήθως δεν είναι ρυθμικές, αλλά εμφανίζονται σε «εν σειρά» ή κατά συστάδες (1, 2, 9, 10). Κλινικά ξεχωρίζει ο ιδιοδεκτικός νωτιαίος μυόκλιονος από τον μυόκλιονο του στελέχους γιατί δεν έχει συμμετοχή του προσώπου και δεν εκλύεται από ακουστικό ερέθισμα. Όπως και στην περίπτωση του νωτιαίου μυόκλιονου, αρκετές φορές, το αίτιο είναι μια βλάβη του νωτιαίου μυελιού. Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν αναφορές ότι πολλές περιπτώσεις ιδιοδεκτικού νωτιαίου μυόκλιονου, είναι καθαρά λειτουργικής αιτιολογίας (ψυχογενούς). Για τη διαφοροποίηση τους προτείνεται εκτενής νευροφυσιολογικός έλεγχος με πολυγραφική ηλεκτρομυογραφική καταγραφή και ανίχνευση των προπαρασκευαστικών δυναμικών κίνησης (23-25).

Περιφερικός μυόκλιονος:

Ο περιφερικός μυόκλιονος εμφανίζεται μετά από τραυματισμό, πίεση ή φλεγμονή ενός νεύρου, σε μους που νευρώνονται από αυτό. Η πιο συνηθισμένη μορφή περιφερικού μυόκλιονου θεωρείται ο κλονικός ημιπροσωπικός σπασμός (ημίσπασμος προσώπου) (1, 2, 9, 10, 26).

Αρνητικός μυόκλιονος: Αρνητικός μυόκλιονος παρατηρείται όταν υπάρχει αιφνίδια αναστολή μυϊκής σύσπασης. Ο αρνητικός μυόκλιονος μπορεί να έχει φλοιϊκή ή υποφλοιϊώδη προέλευση. Η πιο γνωστή μορφή του αρνητικού μυόκλιονου είναι η αστηριξία η οποία κλινικά χαρακτηρίζεται από μία ακούσια, βραχείας διάρκειας απώλεια της στάσης των άνω άκρων, όταν ο ασθενής προσπαθεί να τα διατηρήσει σε θέση πρότασης, με ταυτόχρονη ραχιαία έκταση των καρπών (1, 10). Αμφοτερόπλευρη εμφάνιση αστηριξίας οφείλεται συχνότερα σε μεταβολικές διαταραχές (ηπατική και ουραιμική εγκεφαλοπάθεια, υπό και υπεργλυκαιμία κ.ά.) και σε φάρμακα.

Διαγνωστική προσέγγιση του μυόκλιονου

Το πρώτο βήμα στην κλινική προσέγγιση του μυόκλιονου αρχίζει με το διαχωρισμό του από άλλες ακούσιες κινήσεις όπως: 1) Η χορεία: Οι χορειακές κινήσεις έχουν μία συνεχή απρόβλεπτη μετατόπιση και κατανέμονται τυχαία στο σώμα, ενώ ο μυόκλιονος έχει πιο σταθερή εντόπιση, 2) Ο τρόμος: Ο μυόκλιονος συνήθως είναι άρρυθμος, ενώ ο τρόμος ρυθμικός. Υπάρχει δυσκολία στη διαφορική διάγνωση μόνο σε

Πίνακας 2. Θεραπευτικές προτάσεις για τα διάφορα είδη του μυόκλονου (3, 4, 18)

ΕΙΔΟΣ ΜΥΟΚΛΟΝΟΥ	1 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ	ΑΛΛΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΕΙΔΟΣ ΜΥΟΚΛΟΝΟΥ	1η ΕΠΙΛΟΓΗ	ΑΛΛΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΦΛΟΙΪΚΟΣ ΜΥΟΚΛΟΝΟΣ	κλωναζεπάμη, πιρακετάμη, βαλπροϊκό	Πριμιδόνη, φαινο-βαρβιτάλη, λεβετιρασετάμη, 5-HTP, sodium oxybate
ΔΙΚΤ. ΜΥΟΚΛΟΝΟΣ ΣΤΕΛΕΧΟΥΣ	κλωναζεπάμη, βαλπροϊκό	5-HTP
ΙΔΙΟΔΕΚΤΙΚΟΣ ΜΥΟΚΛΟΝΟΣ	κλωναζεπάμη	Ψυχοθεραπεία / φυσιοθεραπεία [ψυχ. περιπτώσεις]
ΤΜ.ΝΩΤΙΑΙΟΣ ΜΥΟΚΛΟΝΟΣ	κλωναζεπάμη, τετραμπεναζίνη	Διαζεπάμη, καρβαμαζεπίνη, ενδορ. έγχυση βακλόφαίνης
ΜΥΟΚΛΟΝΟΣ-ΔΥΣΤΟΝΙΑ	κλωναζεπάμη, τετραμπεναζίνη	5-HTP
ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ / ΠΑΡΑΝΕΟΠΛ.	κλωναζεπάμη	Αντιμετώπιση της κύριας νόσου

* 5-HTP = 5-υδροξυτρυπτοφάνη

περιπτώσεις ρυθμικού μυόκλονου, οπότε η διαφοροποίηση μπορεί να γίνει μόνο νευροφυσιολογικά, 3) Η δυστονία: Οι δυστονικές κινήσεις είναι παρατεταμένες διάρκειας και προκαλούν συστροφή των μελών ή του κορμού. Δημιουργείται σύγχυση σε περιπτώσεις ταχείας δυστονίας (jerky dystonia) και όταν συνυπάρχει δυστονία με μυόκλονο, 4) Τα τικς: Τα τικς είναι «ημιακούσιες κινήσεις» και ελέγχονται προσωρινά από τη βούληση, ενώ μυόκλονος είναι καθαρά ακούσια κίνηση, 5) Οι μυοκυμίες: Είναι συνεχείς, κυματοειδείς, μυικές συσπάσεις με μικρή ένταση, που δεν δύνανται να προκαλέσουν κίνηση σε επίπεδο άρθρωσης, 6) Οι δεσμιδώσεις: Πρόκειται για αυθόρμητες μυικές συσπάσεις ομάδας μυικών ινών, που νευρούνται από μια κινητική μονάδα. Οι τελευταίες συνήθως είναι εύκολο να διαγνωσθούν, αλλιώς δημιουργείται σύγχυση όταν είναι έντονες και μαζικές και 7) Οι λειτουργικής (ψυχογενούς) αιτιολογίας «μυοκλονικού» τύπου συσπάσεις: Στις περιπτώσεις αυτές οι κινήσεις παρουσιάζουν ανακολουθία, η εντόπιση τους ποικίλλει τοπικά και χρονικά και συνήθως αναστέλλονται με την απόσπαση της προσοχής. Η διάγνωση δεν είναι πάντοτε εύκολη και συχνά απαιτείται εξειδικευμένος νευροφυσιολογικός έλεγχος (2, 4, 7, 11, 14).

Το δεύτερο βήμα στην διαγνωστική προσέγγιση είναι καλή λήψη ιστορικού που θα εστιάζεται στην ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, στον τύπο έναρξης του μυόκλονου (π.χ. οξεία έναρξη σε μεταβολικές διαταραχές, αυτοάνοσα νοσήματα, φάρμακα ή βαθμιαία έναρξη σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα), στην παρουσία άλλων συμπτωμάτων (π.χ. αταξία, επιληψία), στην εξέλιξη του μυόκλονου (στάσιμος ή εξελισσόμενος) και στο κληρονομικό ιστορικό.

Το τρίτο βήμα στην διαγνωστική προσέγγιση είναι η αναζήτηση στην κλινική εξέταση των κλινικών χαρακτηριστικών του μυόκλονου (κατανομή στο σώμα, σχέση με την κίνηση και τα ερεθίσματα, ρυθμικός/άρρυθμος) και της παρουσίας άλλων νευρολογικών σημείων.

Το τέταρτο βήμα είναι ο νευροφυσιολογικός έλεγχος (ΗΜΓ, ΗΕΓ, ταυτόχρονη καταγραφή ΗΕΓ-ΗΜΓ κ.λπ.) οποίος θα μας κατευθύνει στην ανατομική προέλευση του μυόκλονου (φλοιϊκός, στελέχους, νωτιαίος, περιφερικός).

Εργαστηριακή διερεύνηση του μυόκλονου:

Η εργαστηριακή διερεύνηση του μυόκλονου ακολουθεί διαφορετική κατεύθυνση ανάλογα με την ανατομική του προέλευση και τα συνοδά κλινικά χαρακτηριστικά. Σε περιπτώσεις φλοιϊκού και υποφλοιϊκού μυόκλονου είναι αναγκαίο να αποκλεισθούν εξ αρχής τυχόν μεταβολικά ή ενδοκρινολογικά αίτια, καθώς και η επίδραση τοξικών ή φαρμακευτικών παραγόντων (πίνακας 1). Τα φάρμακα (οπιοειδή, αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά και αντιβιοτικά) είναι σημαντικός παράγοντας πρόκλησης μυόκλονου και η πιθανότητα φαρμακο-επαγόμενου μυόκλονου θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη, ιδιαίτερα όταν η έναρξη είναι οξεία (2, 8, 27). Σημαντικό είναι να διερευνηθεί η πιθανότητα παρανεοπλασματικού νοσήματος και αυτοάνοσων νοσημάτων (2, 9). Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου μπορεί ανιχνεύσει δομικές βλάβες, που άλλωστε είναι καθοριστικές για τη διάγνωση π.χ. απομυελινωτικά νοσήματα, νεοπλασμάτα, ΑΕΕ, λευκοδυστροφίες, ΝΒΙΑ κ.ά., άλλωστε είναι άτυπες και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Η εξέταση του Ε.Ν.Υ. είναι

σημαντική ιδιαίτερα σε λοιμώξεις, απομυελινωτικά και παρανεοπλασματικά σύνδρομα (2, 8).

Η νεώτερες εξελίξεις στη γενετική ιδιαίτερα οι τεχνικές μαζικού ελέγχου του γονιδιώματος, αποκάλυψαν πολλά γονίδια που ευθύνονται για νοσήματα με μυόκλινο, αλλά πολλά ακόμη παραμένουν άγνωστα (2, 18, 28-30). Η συμβολή της γενετικής στην αιτιολογική διάγνωση του μυόκλινου είναι σημαντική και απαραίτητη ιδιαίτερα σε περιπτώσεις για τις οποίες υπάρχει δυνατότητα στοχευμένης θεραπείας, όπως π.χ. v. Wilson, v. Niemann-Pick τύπου C, νόσος Gaucher, ανεπάρκεια του μεταφορέα της γλυκόζης τύπου 1 (GLUT1), εγκεφαλοτενόντια ξανθωμάτωση, ανεπάρκεια της υδροξυλάσης της τυροσίνης (2, 10, 27-36).

Θεραπεία

Η θεραπεία του μυόκλινου είναι αιτιολογική στις περιπτώσεις που αυτό είναι εφικτό, ειδήλλως είναι συμπτωματική (18). Για τη συμπτωματική θεραπεία συνιστώνται κυρίως αντιεπιληπτικά φάρμακα. Στον πίνακα 2 αναφέρονται θεραπευτικές προτάσεις για διάφορα είδη μυόκλινου (3, 4, 18, 37). Η αθλητικά τοξίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις περιφερικού μυόκλινου (3, 8). Ο εν τω βάθει ηλεκτρικός ερεθισμός (DBS) έχει δοκιμασθεί με επιτυχία σε ορισμένους ασθενείς και το μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μυοκλονική δυστονία. Η εμπειρία στη χειρουργική θεραπεία του μυόκλινου είναι ακόμη περιορισμένη (38). Οι υπάρχουσες θεραπευτικές παρεμβάσεις στο μυόκλινο δεν είναι πάντοτε ικανοποιητικές, γι' αυτό υπάρχει ανάγκη για ενίσχυση της έρευνας στον τομέα αυτό (18).

Βιβλιογραφία

- Shibasaki H, Thompson PD. Milestones in myoclonus. *Mov Disord* 2011;26:1142-1148.
- Zutt R, van Egmond ME, Elting JW, van Laar PJ, Brouwer OF, Sival DA. A novel diagnostic approach to patients with myoclonus. *Nat Rev Neurol* 2015;11:687-697.
- Caviness JN. Treatment of Myoclonus. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 188-200.
- Espay AJ, Chen R. Myoclonus. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19 (5 Movement Disorders): 1264-1286.
- Caviness JN, Alving LI, Maraganore DM, Black RA, McDonnell SK, Rocca WA. The incidence and prevalence of myoclonus in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1999;74:565-569.
- Marsden CD, Hallett M, Fahn S. The nosology and pathophysiology of myoclonus. In: Marsden CD, Fahn S (eds). *Movement disorders*. London: Butterworths; 1983: 196-248.
- Fahn S. Overview, history and classification of myoclonus. *Adv Neurol* 2002;89:13-17.
- Caviness JN, Truong DD. Myoclonus. *Handb Clin Neurol* 2011;100:399-420.
- Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Myoclonic disorders: a practical approach for diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:47-62.
- Donaldson I, Marsden CD, Schneider S, Bhatia K (eds). *Marsden's Book of Movement Disorders*. Oxford: Oxford University Press, 2012:935-1090.
- Olson HE, Poduri A, Pearl PL. Genetic forms of epilepsies and other paroxysmal disorders. *Semin Neurol* 2014;34:266-279.
- Domingo A, Erro R, Lohmann K. Novel Dystonia Genes: Clues on disease mechanisms and the complexities of high-throughput sequencing. *Mov Disord* 2016;31:471-477.
- Apatis E, Vercueil L. To jerk or not to jerk: A clinical pathophysiology of myoclonus. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:465-476.
- Hassan A, van Gerpen JA. Orthostatic Tremor and Orthostatic Myoclonus: weight-bearing hyperkinetic disorders: a systematic review, new insights, and unresolved questions. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2016;6:417.
- Gupta HV, Caviness JN. Post-hypoxic Myoclonus: current Concepts, neurophysiology, and treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2016; 6:409.
- Anzellotti F, Onofrij M, Bonanni L, Saracino A, Franciotti R. Giant early components of somatosensory evoked potentials to tibial nerve stimulation in cortical myoclonus. *Neuroimage Clin* 2016 2;12:212-218.
- Avanzini G, Shibasaki H, Rubboli G, Canafoglia L, Panzica F, Franceschetti S. Neuro-physiology of myoclonus and progressive myoclonus epilepsies. *Epileptic Disord* 2016; 18(S2):11-27.
- Jankovic J. Therapeutic developments for tics and myoclonus. *Mov Disord* 2015; 30:1566-1573.
- Termsarasab P, Thammongkolchai T, Frucht SJ. Spinal-generated movement disorders: a clinical review. *J Clin Mov Disord* 2015;2:18.
- Alroughani RA, Ahmed SF, Khan RA, Al-Hashel JY. Spinal segmental myoclonus as an unusual presentation of multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2015;15:15.
- Allen NM, Moran MM, King MD. Not all twitching is epileptic! Hand myoclonus in a boy with spinal cord tumor. *J Pediatr* 2013;162:431-431.
- Jankovic J, Pardo R. Segmental myoclonus. Clinical and pharmacologic study. *Arch Neurol* 1986;43:1025-1031.
- Esposito M, Edwards ME, Bhatia KP, Brown P, Cordivari C. Idiopathic spinal myoclonus: A clinical and neurophysiological assessment of a movement disorder of uncertain origin. *Mov Disord* 2009;24;2344-2349.
- van der Salm SM, Erro R, Cordivari C, Edwards MJ, Koelman JH, van den Ende T, et al. Propriospinal myoclonus: clinical reappraisal and review of literature. *Neurology* 2014;83: 1862-1870.

25. Erro R, Edwards MJ, Bhatia KP, Esposito M, Farmer SF, Cordivari C. Psychogenic axial myoclonus: clinical features and long-term outcome. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(6): 596-599.
26. van der Salm SM, de Haan, R J, Cath, D C, van Rootselaar, A F, Tijssen, M A. The eye of the beholder: inter-rater agreement among experts on psychogenic jerky movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;7: 742-747.
27. Janssen S, Bloem BR, van de Warrenburg BP. The clinical heterogeneity of drug-induced myoclonus: an illustrated review. *J Neurol* 2016 Dec 16. In press
28. Genton P, Striano P, Minassian BA. The history of progressive myoclonus epilepsies. *Epileptic Disord* 2016 1;18(S2):3-10.
29. Hitomi T, Kobayashi K, Sakurai T, Ueda S, Jingami N, Kanazawa K, Matsumoto R, Takahashi R, Ikeda A. Benign adult familial myoclonus epilepsy is a progressive disorder: no longer idiopathic generalized epilepsy. *Epileptic Disord* 2016;18:67-72.
30. Rachad L, El Kadmiri N, Slassi I, El Otmani H, Nadifi S. Genetic Aspects of Myoclonus-Dystonia Syndrome(MDS). *Mol Neurobiol.* 2017;54:939-942.
31. Lagarde J, Roze E, Apartis E, Pothalil D, Sedel F, Couvert P, et al. Myoclonus and dystonia in cerebrotendinous xanthomatosis. *Mov Disord* 2012;27:1805-1810.
32. Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, Ephraty L, Cohen H, Hassin-Baer S. Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36:78-83.
33. Bandmann, O., Weiss, K. H. & Kaler, S. G. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* 2015;14: 103-113
34. Koens LH, Kuiper A, Coenen MA, Elting JW, de Vries JJ, Engelen M at al. Ataxia, dystonia and myoclonus in adult patients with Niemann-Pick type C. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:121.
35. Leen WG1, Mewasingh L, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, van de Warrenburg BP, Willemsen MA. Movement disorders in GLUT1 deficiency syndrome respond to the modified Atkins diet. *Mov Disord* 2013;28:1439-42
36. Malek N, Fletcher N, Newman E. Diagnosing dopamine-responsive dystonias. *Pract Neurol.* 2015;15:340-345.
37. Levy A, Chen R. Myoclonus: Pathophysiology and Treatment Options. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:21.
38. Smith KM, Spindler MA. Uncommon applications of deep brain stimulation in hyperkinetic movement disorders. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2015; 5:278.

ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΟΨΙΜΗ ΔΥΣΚΙΝΗΣΙΑ

Γιαννάκης Α., Κονιτσιώτης Σ.

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, τμήμα Ιατρικής

Περίληψη

Η όψιμη δυσκινησία αποτελεί μία από τις συχνότερες χρόνιες παρενέργειες των αντιψυχωτικών φαρμάκων. Σε αντίθεση με τις οξείες, μπορεί να εμφανιστεί ή να παραμείνει ακόμα και μετά τη διακοπή τους. Παρά την επικρατούσα άποψη ότι εμφανίζεται κυρίως με τα κλασικά αντιψυχωτικά, η όψιμη δυσκινησία εμφανίζεται σε υψηλά ποσοστά και με τα άτυπα. Μόνη πραγματική εξαίρεση αποτελεί η κλοζαπίνη. Μια σωρεία νόσων μπορούν να μιμηθούν την όψιμη δυσκινησία πρέπει να αποκλειστούν μέσω του εκάστοτε κατάλληλου διαγνωστικού ελέγχου. Η όψιμη δυσκινησία μπορεί, ενδεχομένως, να προληφθεί με την χρήση άτυπων αντιψυχωτικών στις ελάχιστες αποτελεσματικές δόσεις και με την ελάχιστη δυνατή διάρκεια χορήγησης. Ωστόσο, μόλις εμφανιστεί, μια ποικιλία φαρμακευτικών παραγόντων έχει δοκιμαστεί (κλοναζεπάμη, τετραβεναζίνη και Ginkgo Biloba μεταξύ άλλων) με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Πρόσφατα, η βαλβεναζίνη εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων ως το πρώτο φάρμακο για τη θεραπεία της όψιμης δυσκινησίας. Σε κάθε περίπτωση, η όψιμη δυσκινησία παραμένει μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στη διαχείριση της θεραπείας με αντιψυχωτικά.

Λέξεις ευρητηρίου: Αντιψυχωτικά, παρενέργειες, όψιμη δυσκινησία

DEVELOPMENTS IN TARDIVE DYSKINESIA

Giannakis A., Konitsiotis S.

University of Ioannina, Faculty of Medicine

Abstract

Tardive dyskinesia (TD) is one of the most common chronic side effects of antipsychotic drugs (ADs). In contrast with the acute side effects, TD may establish or persist even after ADs' discontinuance. Despite current opinion, TD may occur not only with First Generation Antipsychotics (FGAs), but also with New Generation Antipsychotics (NGAs). Clozapine seems to be the only actual exception to that rule. A great variety of diseases that may mimic TD should be excluded via proper diagnostic approach. TD may be prevented by administering ADs at minimum effective doses and minimum time duration. However, once manifested, many drugs have been put under trial (Clonazepam, Tetrabenazine and Ginkgo Biloba among others) with controversial results. Recently, Valbenazine has been approved by the United States Food and Drug Administration as the first drug to ever treat TD. In any case, TD still remains one of the most challenging issues in the management of ADs administration.

Key words: Antipsychotics, side effects, tardive dyskinesia

Εισαγωγή

Πάνω από μισό αιώνα μετά την ανακάλυψη του πρώτου αντιψυχωτικού, η χρήση τους πλέον έχει επεκταθεί πέραν της σχιζοφρένειας σε σωρεία νευροψυχιατρικών νοσημάτων, όπως η διπολική διαταραχή, η κατάθλιψη με ψυχωτικά στοιχεία, η άνοια, η χορεία του Huntington, η ιδιοπαθής νόσος του Parkinson, η διαταραχή Tourette, οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού, η διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή, ενώ αποτελούν εναλλακτική λύση σε πολλές ακόμα νόσους, όπως η διαταραχή γενικευμένου άγχους,

η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και πολλές άλλες [1]. Ωστόσο, παρά την εκτεταμένη εφαρμογή τους, τη μεγάλη εμπειρία που έχει αποκτηθεί με τα χρόνια και την αδιάκοπη εμφάνιση νεότερων φαρμάκων της κατηγορίας, η διαχείριση των παρενεργειών τους εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, με κορωνίδα τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα και, πιο συγκεκριμένα, την όψιμη δυσκινησία.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Οι παρενέργειες από το εξωπυραμιδικό διακρίνονται

σε οξείες και χρόνιες. Σε αντίθεση με τις οξείες (παρκινσονισμός, δυστονία, ακαθισία), που μπορούν να συμβούν ακόμα και ώρες μετά τη έναρξη της αντιψυχωτικής θεραπείας, απαραίτητη προϋπόθεση για την εκδήλωση της όψιμης δυσκινησίας είναι η λήψη νευροληπτικών για τουλάχιστον 3 μήνες (σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών αρκεί ένας μήνας) και η επιμονή των συμπτωμάτων για τουλάχιστον 4 εβδομάδες [2]. Επίσης, ενώ τα οξέα εξωπυραμιδικά συμπτώματα συνήθως υφίστανται μετά τη διακοπή της θεραπείας, η όψιμη δυσκινησία είναι δυνατόν να εμφανιστεί ακόμη και μετά τη διακοπή τους. Αποτελεί την πιο συχνή παρενέργεια από το εξωπυραμιδικό όσον αφορά τα αντιψυχωσικά, πολύ συχνότερη από την όψιμη δυστονία και την όψιμη ακαθισία.

Με τον όρο, λοιπόν, όψιμη δυσκινησία αναφερόμαστε συνηθέστερα σε ακούσιες, ρυθμικά επαναλαμβανόμενες, στερεοτυπικές, χοριοσθετωσικές κινήσεις των σκελετικών μυών. Είναι συνηθέστερα στοματοπροσωπικές και εκδηλώνονται ως επαναλαμβανόμενες μαστικές κινήσεις, συσπάσεις και προβολή της γλώσσας, πηλατάγισμα και σούφρωμα των χειρῶν. Λιγότερο συχνά, η όψιμη δυσκινησία μπορεί να εκδηλωθεί στον κορμό και τα άκρα, συνήθως επιπρόσθετα σε στοματοπροσωπικές εκδηλώσεις. Τότε, εμφανίζεται και πάλι ως ρυθμικές επαναλαμβανόμενες κινήσεις, σαν τα δάκτυλα να παίζουν πιάνο ή τα πέδημα να χτυπούν ρυθμικά το πάτωμα με κάμψη και έκταση των δακτύλων. Ενίοτε, ενδέχεται να υπάρχει και συμμετοχή των αναπνευστικών μυών με αποτέλεσμα τον υπεραερισμό ή τον υποαερισμό, σχεδόν πάντα χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία.

Εκτός της ρυθμικότητας, άλλο ένα χαρακτηριστικό της όψιμης δυσκινησίας είναι ο έλεγχος που μπορεί να ασκήσει ο ασθενής καταστάλλοντας τις κινήσεις. Πράγματι, οι στοματοπροσωπικές δυσκινησίες συνήθως καταστάλλονται με τη μάσηση, την ομιλία ή όταν ο ασθενής τοποθετεί το δάκτυλό του πάνω στα χείλη του. Επίσης, παύουν κατά τον ύπνο, ενώ επιτείνονται από τη συναισθηματική φόρτιση [4].

Επιδημιολογία

Προτού αναλύσουμε τα επιδημιολογικά δεδομένα, αξίζει να αναφέρουμε ότι, ειδικά για τη σχιζοφρένεια, δεν αποκλείεται η σποραδική εμφάνιση δυσκινησιών ακόμα και σε ασθενείς που δεν έλαβαν ποτέ αντιψυχωτική αγωγή, γεγονός που περιπλέκει τη διάγνωση της όψιμης δυσκινησίας [5, 6, 7].

Ο επιπολασμός της όψιμης δυσκινησίας κυμαίνεται από 20-50% σε εξωτερικούς ασθενείς. Η ετήσια αθροιστική επίπτωση της όψιμης δυσκινησίας είναι 5% στον πρώτο χρόνο αντιψυχωτικής αγωγής, 27% στα πέντε έτη και 43% στα δέκα. [8] Η αντίστοιχη επίπτωση στους ηλικιωμένους είναι πιο υψηλή, από 26% στο ένα έτος έως 60% στα τρία έτη. [9]

Όσον αφορά στη διαφορά μεταξύ κλασικών και άτυπων αντιψυχωτικών, ανασκόπηση 12 μελετών έδειξε επίπτωση 5,5% και 3,9% σε κλασικά και

άτυπα αντίστοιχα. Επομένως, φαίνεται να μην ισχύει η επικρατούσα αντίληψη ότι τα άτυπα προκαλούν δυσκινησίες πολύ πιο σπάνια από τα κλασικά. Πιο συγκεκριμένα, μεταξύ των άτυπων αντιψυχωτικών, η κλοζαπίνη φαίνεται να είναι η μόνη που πρακτικά στερείται κινδύνου εμφάνισης δυσκινησιών. [11, 12] Η κουετιαπίνη φαίνεται η πιο ασφαλής μετά την κλοζαπίνη, αλλά όχι το ίδιο αποτελεσματική. Από τα υπόλοιπα άτυπα αντιψυχωσικά, φαίνεται πως η ρισπεριδόνη και η ολανζαπίνη έχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης δυσκινησιών. [13] Πάντως, αξίζει να τονιστεί ότι τα άτυπα αντιψυχωτικά χαρακτηρίζονται από μεγάλες διαφορές στις φαρμακολογικές τους ιδιότητες, οπότε είναι πιο λογικό το καθένα να εκτιμάται ξεχωριστά ως προς την εμφάνιση δυσκινησιών. [12, 14, 15]

Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι η ηλικία [10, 16] και, ενδεχομένως το γυναικείο φύλο, η εγκεφαλική βλάβη, η άνοια και η μεγαλύτερη διάρκεια έκθεσης στο φάρμακο.

Παθοφυσιολογία

Η επικρατέστερη θεωρία για την εμφάνιση δυσκινησιών στηρίζεται στην υπόθεση ντοπαμίνης και τις συσχετίζει με τον αποκλεισμό των D2 υποδοχέων. Πράγματι, σε πειραματόζωα έχει παρατηρηθεί υπερευαισθησία των ντοπαμινεργικών υποδοχέων με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση αντιψυχωτικών [17, 18], η οποία, όμως, δε διατηρείται παρά για μερικές εβδομάδες. Στους ανθρώπους, έχει μεν παρατηρηθεί η αύξηση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο ραβδωτό σώμα, ωστόσο και εδώ η συσχέτιση με τη δυσκινησία είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί. [19] Μία εξέλιξη της παραπάνω θεωρίας [20] υποστηρίζει ότι η αιτία έγκειται στην ανισορροπία D1 και D2 υποδοχέων στα βασικά γάγγλια. Πιο συγκεκριμένα, η αναστολή των D2 υποδοχέων οδηγεί σε υπερδραστηρότητα των D1 στα βασικά γάγγλια, με αποτέλεσμα τις δυσκινησίες. Σε αυτή τη άποψη συνηγορεί και το γεγονός ότι η κλοζαπίνη, ως ισχυρότερος αναστολέας των D1 παρά των D2 υποδοχέων, έχει σχεδόν μηδενικό κίνδυνο ανάπτυξης δυσκινησιών.

Μια εναλλακτική υπόθεση είναι αυτή της απώλειας διάμεσων GABA-εργικών νευρώνων του ραβδωτού σώματος που μετέχουν σε ένα κύκλωμα ανατροφοδότησης προς τη μελαινοραβδωτή οδό. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι η μακροχρόνια χορήγηση αντιψυχωτικών σε πειραματόζωα έχει συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα GABA και αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού στα βασικά γάγγλια. [21] Η απώλεια των νευρώνων θεωρείται ότι συμβαίνει μέσω μηχανισμών διεγερτοτοξικότητας, [22] χωρίς, ωστόσο, κάτι τέτοιο να έχει επιβεβαιωθεί ιστοπαθολογικά.

Διάγνωση και διαφορική διάγνωση

Η διάγνωση της όψιμης δυσκινησίας είναι κατά βάση

κλινική. Ωστόσο, μία σειρά εργαστηριακών εξετάσεων είναι σημαντική για τον αποκλεισμό σοβαρών νοσημάτων που μπορούν να τη μιμηθούν. Χρήσιμη είναι η γενική εξέταση αίματος για τον αποκλεισμό πολυκυτταραιμίας Vera, καθώς και ο βιοχημικός έλεγχος για διαταραχές των ηλεκτρολυτών του ορού (κυρίως νατρίου, ασβεστίου και φωσφόρου). Από τις λοιπές βιοχημικές εξετάσεις, οι θυρεοειδικές ορμόνες και τα ηπατικά ένζυμα θα αποκλείσουν τυχόν θυρεοειδοπάθειες ή ηπατοπάθειες, αντίστοιχα. Επί υποψίας νόσου του Wilson, πρέπει να ελεγχθεί ο χαλκός ορού και ούρων, καθώς και η σερουλοπλάσμίνη ορού. Τέλος, για τον αποκλεισμό εντοπισμένης βλάβης στην περιοχή των βασικών γαγγλίων, μπορεί να ζητηθεί η μαγνητική τομογραφία.

Για τη διαφορική διάγνωση από τις νευρολογικές καταστάσεις που μπορούν να μιμηθούν την όψιμη δυσκινησία είναι εξαιρετικά χρήσιμες ορισμένες λεπτές διαφορές στην κλινική εικόνα.

Ξεκινώντας από τη χορεία του Huntington, μπορούμε να πούμε οι χορειακές κινήσεις έχουν χαοτικό χαρακτήρα, σε αντίθεση με το ρυθμικό, επαναλαμβανόμενο πρότυπο της όψιμης δυσκινησίας. Επίσης, η συμμετοχή του μετώπου και των φρυδιών είναι πολύ συχνότερη, ενώ του στόματος πολύ σπανιότερη. Τέλος, η γλώσσα μπορεί να προβάλλει και στις δύο καταστάσεις, ωστόσο στην όψιμη δυσκινησία ο ασθενής μπορεί να τη συγκρατήσει έξω από το στόμα, ενώ στη χορεία του Huntington συνήθως όχι (γλώσσα χαμαιιλέοντα).

Στην στοματογοναθική δυστονία (σύνδρομο Meige) οι κινήσεις είναι δυστονικές με παρατεταμένες μυϊκές συσπάσεις, συμμετοχή του μύδους πλάτυσματος και βλεφαρόσπασμο. Ακόμη, οι κινήσεις δυσχεραίνουν τη μάσηση και την κατάποση, επηρεάζοντας σημαντικά τη λειτουργικότητα, κάτι που σπανίζει στην όψιμη δυσκινησία. Σε νεαρά άτομα με συμμετοχή των αυχενικών μυών, το ενδεχόμενο πρωτοπαθούς αυχενικής δυστονίας θα πρέπει να αποκλειστεί. Συνήθως, η τελευταία εξελίσσεται με βραδύτερους ρυθμούς από την όψιμη δυσκινησία.

Οι στερεοτυπίες των χρόνιων ψυχωσικών είναι συνήθως λιγότερο ρυθμικές και περισσότερο σύνθετες από τις κινήσεις της όψιμης δυσκινησίας. Τέλος, η διαλείπουσα εμφάνιση κινητικών και φωνητικών τικ προσανατολίζει στη διαταραχή Tourette.

Πρόληψη και θεραπεία

Οι κατευθυντήρες οδηγίες γενικά αποθαρρύνουν την παρατεταμένη χορήγηση αντιψυχωτικών σε νόσους όπως η κατάθλιψη, οι αγχώδεις διαταραχές, οι διαταραχές προσωπικότητας και το βραχύ ψυχωτικό επεισόδιο. Ακόμη και στη σχιζοφρένεια, πρέπει να επιδιώκεται η διατήρηση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στις ομάδες υψηλού κινδύνου. Απαραίτητος είναι ο τακτικός

έλεγχος κάθε 3 μήνες για την τυχόν εμφάνιση όψιμης δυσκινησίας. [5, 23, 24]

Εφόσον διαγνωστεί όψιμη δυσκινησία, μπορεί να δοκιμαστεί η μείωση της δόσης, η πλήρης διακοπή ή η αλλαγή από ένα κλασικό σε ένα άτυπο αντιψυχωτικό. Πάντως, επαρκής τεκμηρίωση ότι αυτές οι τακτικές οδηγούν σε ελάττωση της δυσκινησίας δεν υπάρχει, με μόνη πιθανή εξαίρεση την αλλαγή σε κλοζαπίνη. [25] Γενικά, συνιστάται η σταδιακή μείωση της αντιψυχωτικής αγωγής και η αναμονή αποτελέσματος πριν την αλλαγή σε άλλο, άτυπο αντιψυχωτικό. Η πλήρης διακοπή της αντιψυχωτικής αγωγής, εκτός του ότι δεν είναι πάντα αποτελεσματική, εγκυμονεί το σοβαρό κίνδυνο υποτροπής της νόσου.

Η χρόνια χρήση αντιχολινεργικών, αν και συμβαίνει κατά κόρον στην κλινική πράξη, φαίνεται πως όχι μόνο δεν προλαμβάνει ή αντιμετωπίζει την όψιμη δυσκινησία, αλλά ενίοτε μπορεί και να την επιδεινώσει. [5]

Σε περίπτωση που αυτές οι τακτικές δεν αποδώσουν ή είναι αδύνατο να εφαρμοστούν, σωρεία φαρμακολογικών παραγόντων έχει δοκιμαστεί για την αντιμετώπιση της όψιμης δυσκινησίας με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Σκόπιμο κρίνουμε να αναφερθούν οι παρακάτω:

Οι βενζοδιαζεπίνες χρησιμοποιούνται βάσει της υποτιθέμενης συμμετοχής των GABA-εργικών νευρώνων στην όψιμη δυσκινησία. Ωστόσο, σαφή αποτελέσματα δε φαίνεται να υπάρχουν. [26, 27] Σε κάθε περίπτωση, προτιμάται η κλοναζεπάμη σε δόσεις 0,25-6mg/ημέρα.

Το Ginkgo Biloba (EGb-761) βρέθηκε πρόσφατα να συνεισφέρει σημαντικά στη μείωση της όψιμης δυσκινησίας, [28, 29] ωστόσο περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητά του. Οι συνιστώμενες δόσεις κυμαίνονται από 80-240mg/ημέρα.

Η τετραβεναζίνη θεωρείται ότι μπορεί να βοηθήσει μέσω απελευθέρωσης της ντοπαμίνης από τα προσυναπτικά κυστίδια. Φαίνεται να είναι αποτελεσματική σε δόσεις 12,5-200mg/ημέρα [30-34], ωστόσο περισσότερη έρευνα απαιτείται και εδώ για την τεκμηρίωση της δράσης της.

Η βιταμίνη Ε έχει χρησιμοποιηθεί σε υψηλές δόσεις, στοχεύοντας στην ανασταλτική της δράση στο οξειδωτικό στρες και στο πως αυτή μπορούσε να επηρεάσει τη διεγερτοτοξικότητα. Τα αποτελέσματα δεν ήταν πειστικά. [35]

Η αμανταδίνη έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε συγχορήγηση με αντιψυχωτικά για την αντιμετώπιση της όψιμης δυσκινησίας. [36] Και εδώ η δράση της πιθανότατα οφείλεται στη μείωση της διεγερτοτοξικότητας, μέσω αναστολής των NMDA υποδοχέων. [37, 38] Συνιστάται η χορήγηση της σε δόσεις 100-300mg/ημέρα.

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας έχει δοκιμαστεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών. [39] Μπορεί να εφαρμοστεί σε

ασθενείς με όψιμη δυσκινησία ανθιστάμενη σε οποιαδήποτε άλλη ενδεδειγμένη θεραπεία και με σημαντική έκπτωση της λειτουργικότητας. Ωστόσο, η επέμβαση θα πρέπει να γίνεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα.

Τέλος, η βαλβεναζίνη (valbenazine) έλαβε μόλις λίγους μήνες πριν έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων ως το πρώτο φάρμακο που θεραπεύει την όψιμη δυσκινησία. Πρόκειται για έναν εκλεκτικό αναστολέα του VMAT2 υποδοχέα, ο οποίος ρυθμίζει την προσυναπτική απελευθέρωση ντοπαμίνης μέσα στη σύναψη. Η έγκριση βασίστηκε στην έρευνα KINECT 3, που διεξήχθη σε 225 ασθενείς με σχιζοφρένεια, σχιζοσυναισθηματική διαταραχή και διαταραχές της διάθεσης, με στατιστική σημαντική βελτίωση όψιμης δυσκινησίας σε σχέση με το placebo. [40]

Πορεία και πρόγνωση

Η όψιμη δυσκινησία εγκαθίσταται συνήθως ύπουλα, μετά έναν έως και έξι μήνες από την έναρξη αντιψυχωτικής αγωγής και μπορεί να επιμείνει για χρόνια, ακόμα και διά βίου. Καλύτερη είναι η πορεία της σε νέους ασθενείς. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αλληλαγή σε αντιψυχωτικό διαφορετικής ισχύος ή η μείωση της δόσης του μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση όψιμης δυσκινησίας. Τέλος, το φαινόμενο μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής.

Πάντως, η πρόγνωση της όψιμης δυσκινησίας μετά από διακοπή του φαρμάκου θεωρείται καλύτερη από το παρελθόν. [41] Η πορεία της όψιμης δυσκινησίας ασθενούς υπό διαρκή αντιψυχωτική αγωγή παραμένει συνήθως αμετάβλητη, εκτός και αν αυξηθεί η δόση του φαρμάκου. [42]

Επίλογος

Η όψιμη δυσκινησία παραμένει μια κατάσταση δύσκολη τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία της, παρά την εμφάνιση των νεότερης γενιάς αντιψυχωτικών και των φαρμάκων για την αντιμετώπισή της. Σε κάθε περίπτωση, η πρόληψη είναι καλύτερη από τη θεραπεία, με τακτική παρακολούθηση του ασθενούς και διατήρηση της αντιψυχωτικής αγωγής στις όσο το δυνατόν ελάχιστες αποτελεσματικές δόσεις.

Βιβλιογραφία

1. Tasman A, Jerald K, Lieberman J, First M, Riba M. *Psychiatry*. 4thed. 2015
2. Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Archives of General Psychiatry*. 1982
3. Jankovic J. Tardive syndromes and other drug-induced movement disorders. *ClinNeuropharmacol*. 1995;18:197
4. Marder SR. Antipsychotic drugs. 1997. In Tasman A, Kay J & Lieberman JA (eds.) *Psychiatry*. Philadelphia, PA: WB Saunders, pp. 1569–1585
5. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, 2nd edn. In *Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders*. Compendium 2004. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, pp. 1–184.
6. Kane JM. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 Suppl 9:16.
7. Fenton WS, Blyler CR, Wyatt RJ, McGlashan TH. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenic and non-schizophrenic psychiatric patients. *Br J Psychiatry*. 1997; 171:265.
8. Tarsy D, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? *Mov Disord*. 2006; 21:589.
9. Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS, et al. Risk of tardive dyskinesia in older patients. A prospective longitudinal study of 266 outpatients. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52:756.
10. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*. 2008 Mar;21(2):151-6
11. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 1999; 156:990.
12. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs*. 2002; 16:23.
13. Tarsy D, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? *Mov Disord*. 2006; 21:589.
14. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005; 10:79.
15. Gardner DM, Baldessarini RJ, Warch P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ*. 2005; 172:1703.
16. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry*. 2004; 161:414.
17. Tarsy D, Baldessarini RJ. Tardive dyskinesia. *Annu Rev Med*. 1984; 35:605.
18. Tarsy D, Baldessarini RJ. Behavioural supersensitivity to apomorphine following chronic treatment with drugs which interfere with the synaptic function of catecholamines. *Neuropharmacology*. 1974; 13:927.
19. Lee T, Seeman P, Tourtellotte WW, et al. Binding of 3H-neuroleptics and 3H-apomorphine in schizophrenic brains. *Nature*. 1978; 274:897.
20. Trugman JM. Tardive dyskinesia: Diagnosis, pathogenesis, and management. *The Neurologist*. 1998; 4:180.

21. Gunne LM, Häggström JE, Sjöquist B. Association with persistent neuroleptic-induced dyskinesia of regional changes in brain GABA synthesis. *Nature*. 1984; 309:347.
22. De Keyser J. Excitotoxic mechanisms may be involved in the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol*. 1991; 14:56
23. Tardive dyskinesia: summary of a Task Force Report of the American Psychiatric Association. By the Task Force on Late Neurological Effects of Antipsychotic Drugs. *Am J Psychiatry*. 1980; 137:1163.
24. Tardive dyskinesia: a Task Force Report of the American Psychiatric Association. American Psychiatric Association Press. Washington, DC 1992.
25. Casey DE. Tardive dyskinesia and atypical antipsychotic drugs. *Schizophrenia Research*. 1999; 35(Suppl):S61–S66.
26. Bhoopathi PS, Soares-Weiser K. Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; :CD000205
27. Thaker GK, Nguyen JA, Strauss ME, et al. Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy. *Am J Psychiatry*. 1990; 147:445.
28. Zhang WF, Tan YL, Zhang XY, et al. Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 210;172:615.
29. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, et al. (2013) Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 81, 463–469.
30. Godwin-Austen RB, Clark T. Persistent phenothiazine dyskinesia treated with tetrabenazine. *Br Med J*. 1971; 4:25.
31. Kazamatsuri H, Chien C, Cole JO. Treatment of tardive dyskinesia. I. Clinical efficacy of a dopamine depleting agent, tetrabenazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1972; 27:95.
32. Kazamatsuri H, Chien CP, Cole JO. Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine. *Am J Psychiatry*. 1973; 130:479.
33. Kang UJ, Burke RE, Fahn S. Natural history and treatment of tardive dystonia. *Mov Disord*. 1986; 1:193.
34. Lang AE, Marsden CD. Alpha methylparatyrosine and tetrabenazine in movement disorders. *Clin Neuropharmacol*. 1982; 5:375
35. Soares-Weiser K, Maayan N, McGrath J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD000209.
36. Angus S, Sugars J, Boltezar R, et al. A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol*. 1997; 17:88.
37. Pappa S, Tsouli S, Apostolou G, Mavreas V, Konitsiotis S. Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2010 Nov-Dec; 33(6):271-5.
38. Konitsiotis S, Tsironis C, Kiortsis DN, Evangelou A. Effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonism on neuroleptic-induced orofacial dyskinesias. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Apr; 185(3):369-77.
39. Pouclet-Courtemanche H, Rouaud T, Thobois S, et al. Long-term efficacy and tolerability of bilateral pallidal stimulation to treat tardive dyskinesia. *Neurology*. 2016; 86:651.
40. Hauser RA, Factor SA, Marder SR, Knesevich MA, Ramirez PM, Jimenez R, et al. KINECT 3: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Valbenazine for Tardive Dyskinesia. *Am J Psychiatry*. 2017 Mar 21. appiajp201716091037.
41. Tarsy D. History and definition of tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol*. 1983; 6:91.
42. Fernandez HH, Krupp B, Friedman JH. The course of tardive dyskinesia and parkinsonism in psychiatric inpatients: 14-year follow-up. *Neurology* 2001; 56:805.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΑΤΑΞΙΕΣ

Προβατάς Α., Σταμάτη Π., Μπέλλου Ε., Μαρογιάννη Χρ., Τσιμούρτου Β., Χατζιγεωργίου Γ.

Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Περίληψη

Αταξία ορίζεται η αδυναμία διατήρησης φυσιολογικής στάσης σώματος και ομαλότητας κινήσεων. Αποτελεί κύριο σύμπτωμα πολλών επίκτητων και κληρονομικών νευρολογικών διαταραχών.

Το παρόν άρθρο επικεντρώνεται στις κληρονομικές αταξίες. Η κληρονόμηση των νοσημάτων αυτών ποικίλει και έχουν περιγραφεί μοντέλα αυτοσωματικής κυρίαρχης/υποηλειπόμενης, φυλοσύνδετης και μη μεντελιανής κληρονόμησης. Παράδειγμα μη μεντελιανής κληρονόμησης είναι οι γενετικές βλάβες του μιτοχονδριακού DNA. Κάθε μία από τις ανωτέρω κατηγορίες αναλύεται περαιτέρω και περιγράφονται και οι κλινικές εκδηλώσεις των επιμέρους νοσημάτων.

Καταλήγοντας προτείνεται η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με αταξία.

Λέξεις ευρητηρίου: Αταξία, γενετική αταξιών, νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες, μιτοχονδριακά νοσήματα.

HEREDITARY ATAXIAS

Provatas A., Stamati P., Bellou E., Marogianni Ch. Tsimourtu V., Chatzigeorgiou G.

Department of Neurology, University of Thessaly

Abstract

Ataxia is defined as the inability to maintain normal posture and smoothness of movements. It is a prominent feature of many acquired and hereditary neurologic disorders.

Current review is focused on hereditary ataxias. The mode of inheritance of these diseases varies and autosomal dominant/recessive, sex-linked and non-mendelian inheritance patterns have been described. Certain mitochondrial defects are examples of non-mendelian inheritance. Each of the above categories is further analyzed and the clinical manifestations of the various diseases is described.

Finally, a diagnostic approach to patients with ataxia is proposed.

Key words: Ataxia, genetic of ataxias, spinocerebellar ataxias, mitochondrial diseases.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην καθημερινή κλινική πράξη ο νευρολόγος έρχεται αντιμέτωπος με την αταξία ως σύμπτωμα. Οι περισσότεροι ασθενείς πάσχουν από νοσήματα στα οποία η αταξία αποτελεί μέρος της συμπτωματολογίας. Ένα μικρό ποσοστό αυτών αναφέρεται στις καθαρές μορφές αταξίας και από αυτές ένα μικρότερο ποσοστό στις κληρονομικές μορφές. Οι κληρονομικές αταξίες είναι μία σπάνια ομάδα παθήσεων στον γενικό πληθυσμό και η διάγνωση τους, όπως θα παρατεθεί παρακάτω αποτελεί πρόκληση για τον νευρολόγο, ενώ δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις στις οποίες δεν μπορεί να τεθεί με σιγουριά η οριστική διάγνωση.

Οι αμιγώς κληρονομικές αταξίες αποτελούν γενετικά νοσήματα που ακολουθούν είτε το μεντελιανό πρότυπο κληρονόμησης (αυτοσωματικά επικρατητικά/υποηλειπόμενα ή φυλοσύνδετα νοσήματα) είτε το μη-

τρικό πρότυπο κληρονόμησης (γενετικές βλάβες του του μιτοχονδριακού DNA). Παρακάτω θα αναλυθούν οι κατηγορίες αυτές χωριστά και θα γίνει επιλεκτική μνεία στις σημαντικότερες κλινικές μορφές της κάθε κατηγορίας.

ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΚΡΑΤΗΤΙΚΕΣ ΑΤΑΞΙΕΣ

Οι αυτοσωματικές επικρατητικές αταξίες (ΑΕΑ) αποτελούν μία ομάδα μονογονιδιακών νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από κάθετη κληρονόμηση και χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες [Shakkottai V.G. et al 2013, Storey E. et al 2014, Pagon R.A. et al 2016]. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τις νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες (Spinocerebellar Ataxias, SCA), την οδοντωτοερυθροωχρολουισιανή εκφύλιση (Dentatorubral-pallidoluysian atrophy, DRPLA) και τις

επεισοδιακές αταξίες. Ο διαχωρισμός αυτός γίνεται βάσει κοινών κλινικών σημείων και συμπτωμάτων. Οι εν λόγω κλινικές οντότητες αποτελούν σπάνια νοσήματα με επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό στην Ευρώπη 1-3/100.000 με συχνότερες αυτές που οφείλονται σε επέκταση της αλυσίδας πολυγλυταμίνης. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι τύποι παρεγκεφαλιδικών αταξιών είναι συχνότεροι σε συγκεκριμένους πληθυσμούς όπως η SCA2 και η SCA10 στους Μεξικανούς.

Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες (Spinocerebellar Ataxias, SCA)

Οι SCA είναι μία ομάδα εξαιρετικά ετερογενών νευροεκφυλιστικών συνδρόμων. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί περί τα 43 σύνδρομα SCA1-43. Για την πλειονότητα των συνδρόμων αυτών, έχουν ταυτοποιηθεί τα παθογόνα γονίδια, ενώ για ορισμένες από αυτές έχουν ταυτοποιηθεί οι γενετικοί τόποι. Χαρακτηρίζονται εν γένει από προοδευτικά εξελισσόμενη αταξία, διαταραχές οφθαλμοκινητικότητας, δυσαρθρία, πυραμιδικά και εξωπυραμιδικά σημεία, καθώς και από μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, βαρικοϊα, και περιφερική νευροπάθεια. Αυτά τα κλινικά σύνδρομα με την σειρά τους έχουν κατηγοριοποιηθεί περαιτέρω σε τρεις κατηγορίες βάσει της κλινικής τους εικόνας [Sun Y.M. et al 2016 και OMIM πρόσβαση 18-6-2017].

Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τις SCA1, SCA2, SCA3, SCA10, SCA12, SCA13, SCA14, SCA17, SCA19/22, SCA20, SCA28, SCA40, SCA41, SCA42 και SCA43. Τα σύνδρομα αυτά παρουσιάζουν κλινικό φαινότυπο ο οποίος περιλαμβάνει εκτός της αταξίας και συμπτώματα από την πυραμιδική οδό, όπως σπαστικότητα, ζωηρά τενόντια αντανάκλαστικά, σημείο Babinski, σημεία από το εξωπυραμιδικό σύστημα όπως χορεία, δυστονία και τρόμο καθώς και προσβολή των περιφερικών κινητικών νεύρων. Παράλληλα, μπορεί να περιλαμβάνουν διαταραχές από τις ανώτερες νοτικές λειτουργίες, την οφθαλμοκινητικότητα, κώφωση, ψυχιατρικά συμπτώματα και διαταραχές του ύπνου όπως το σύνδρομο ανήσυχων άκρων. Η έναρξη της νόσου καλύπτει φάσμα από την νεογενική/παιδική ηλικία μέχρι και την ενήλικη ζωή.

Η συγκεκριμένη κατηγορία δύναται να χωριστεί επιμέρους σε 3 ομάδες, βάσει του είδους της μετάλλαξης και τη εντόπιση της στο γονίδιο. Η πρώτη ομάδα αφορά τις SCA 1,2,3,17, και χαρακτηρίζεται από δυναμικές μεταλλάξεις των γονιδίων στην κωδικοποιούσα περιοχή. Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει τις SCA 8,10,12 και χαρακτηρίζεται από δυναμικές μεταλλάξεις των γονιδίων στις μη κωδικοποιούσες περιοχές. Τέλος, η τρίτη ομάδα περιλαμβάνει τις SCA 13,14,15,18, 19/22,21,23,27,28,41,42,43 με χαρακτηριστικό τις σημειακές μεταλλάξεις των γονιδίων.

Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει την SCA7 η οποία εκτός της αταξίας περιλαμβάνει αμφιβληστροειδοπάθεια και διαταραχές της όρασης.

Η τρίτη κατηγορία περιλαμβάνει τις SCA5, SCA6,

SCA11, SCA15/16, SCA26, SCA31. Το χαρακτηριστικό αυτών των κλινικών συνδρόμων είναι ότι παρουσιάζουν μόνο αταξία και χαρακτηρίζονται ως γνήσιες αταξίες.

Στις ανωτέρω κατηγορίες εν τέλει προστίθεται μία ακόμη, η οποία περιλαμβάνει τα σύνδρομα εκείνα στα οποία προεξάρχει η αισθητική αταξία και περιλαμβάνει τις SCA4, SCA8, SCA18, SCA23, SCA25.

Τα παραπάνω κλινικά σύνδρομα είναι σπάνιες κλινικές οντότητες και η πλειοψηφία τους έχει αναφερθεί στα πλαίσια αναφοράς περιπτώσεων. Ο επιπολασμός των SCA κυμαίνεται 0,001% έως 0,005%. Η πορεία τους συνήθως είναι αργή και προοδευτικά επιδεινούμενη με τον ασθενή να παρουσιάζει σημαντική αναπηρία αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της συμπτωματολογίας.

Οδοντωτοερυθροωχροηουσιανή εκφύλιση (Dentatorubral-pallidoluysian atrophy, DRPLA)

Η DRPLA αποτελεί αυτοσωματική επικρατητική αταξία. Χαρακτηρίζεται από αταξία, εξωπυραμιδική συμπτωματολογία όπως χορειοαθετωσικές κινήσεις, δυστονία και βαλλισμό, μυόκλινο, επιληπτικές κρίσεις και άνοια [Takahasi H. et al 1988]. Η έναρξη παρατηρείται από την παιδική ηλικία μέχρι και την ενήλικη ζωή. Επί όψιμης έναρξης η κλινική εικόνα ταυτίζεται με της SCA17.

Επεισοδιακές αταξίες

Οι επεισοδιακές αταξίες διακρίνονται σε οκτώ κλινικά σύνδρομα, η μοριακή βάση των οποίων είναι η διαυλοπάθεια. Χαρακτηριστικό τους είναι η παροξυσμική εμφάνιση επεισοδίων παρεγκεφαλιδικής σημειολογίας, διάρκειας από μερικά δευτερόλεπτα έως λίγα λεπτά και αυτόματα ύφεση, με συνοδεία άλλων συμπτωμάτων και σημείων όπως ο ίλιγγος, ο νυσταγμός, η υπερδιεγερσιμότητα των περιφερικών νεύρων και οι επιληπτικές κρίσεις [Choi K.D. et al 2016].

Γενετική των αυτοσωματικών επικρατητικών αταξιών

Οι SCA αποτελούν όπως αναφέρθηκε μονογονιδικά νοσήματα με αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο κληρονομησης. Από το σύνολο των SCA μόλις 28 γονίδια έχουν άμεσα συσχετιστεί με συγκεκριμένα σύνδρομα (SCA 1-3, 5-8, 10-14, 15/16, 17, 18, 19/22, 21,23,26-29, 31, 34-36, 38, 40, 41, 42, 43). Για τις SCA 4, 20,25,30,32,37 έχουν εντοπιστεί οι γενετικοί τόποι, ενώ για τις SCA 9, 33, 39 όχι [Durr A. 2010, Sun Y.M. et al 2016 και OMIM πρόσβαση 18-6-2017]. Τα υπεύθυνα γονίδια για κάθε νόσο παρουσιάζουν μια πλειάδα μεταλλάξεων, τόσο σημειακών και επαναλήψεων, κυρίως τρινουκλεοτιδίων, όσο και ελλείμματα, σε κωδικοποιούσες, και μη κωδικοποιούσες περιοχές των γονιδίων. Η πλέον συχνή μορφή με-

ταλληλάξων είναι η επανάληψη τρινουκλεοτιδίων. Έχει αναγνωριστεί σημαντικός αριθμός πολυμορφισμών στα γονίδια αυτά με διαφορετικό αριθμό επαναλήψεων χωρίς την έκφραση νόσου. Όταν ο αριθμός των επαναλήψεων ξεπεράσει έναν συγκεκριμένο ουδό, τότε το γονίδιο εκφράζεται ως παθογόνο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η SCA1, το υπεύθυνο γονίδιο της οποίας έχει ένα εύρος από 6 έως 39 επαναλήψεις του τρινουκλεοτιδίου CAG. Όσο περισσότερες είναι οι επαναλήψεις των τρινουκλεοτιδίων, τόσο περισσότερο δυσλειτουργική γίνεται η παραγόμενη πρωτεΐνη. Ο αριθμός αυτός των επαναλήψεων αυξάνει με την πάροδο των γενεών. Οι απόγονοι παρουσιάζουν μεγαλύτερο αριθμό επαναλήψεων από τον γονέα που τους κληροδότησε το γονίδιο. Ο αυξανόμενος αριθμός επαναλήψεων επηρεάζει και την ηλικία εμφάνισης της συμπτωματολογίας. Το φαινόμενο αυτό καλείται **γενετική επίσπευση** και εξηγεί την μικρότερη ηλικία έναρξης της συμπτωματολογίας με την πάροδο των γενεών. Το φαινόμενο της γενετικής επίσπευσης δεν φαίνεται να υπάρχει στις σημειακές μεταλλάξεις. Στις αταξίες στις οποίες υπεύθυνα είναι γονίδια με σημειακή μετάλλαξη η έναρξη συνήθως συμβαίνει χωρίς στην παιδική ηλικία με χαρακτηριστική προοδευτικά επιδεινούμενη πορεία. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί de novo μεταλλάξεις.

ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΕΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΙΚΕΣ ΑΤΑΞΙΕΣ

Οι αυτοσωματικές υπολειπόμενες αταξίες (ΑΥΑ) κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο, σύμφωνα με τους κανόνες της μεντελιανής κληρονομικότητας. Αποτελούν επίσης σπάνιες διαταραχές που χαρακτηρίζονται από νευροεκφύλιση και αναπτυξιακές διαταραχές τόσο της παρεγκεφαλίδας όσο και του νωτιαίου μυελού, ενώ η έναρξη της συμπτωματολογίας είναι συνήθως στην παιδική ηλικία, πριν τα 20 έτη [Mancuso M. et al 2014, Beaudin M. et al 2017].

Χωρίζονται με την σειρά τους σε τέσσερις επιμέρους κατηγορίες αναλόγως του μηχανισμού εκδήλωσης της νόσου.

Η **πρώτη κατηγορία** είναι οι εκφυλιστικές αταξίες με κύριο εκπρόσωπο την αταξία Friedreich. Πρόκειται για την πιο κοινή υπολειπόμενη παρεγκεφαλιδική αταξία στον καυκασιανό πληθυσμό [Campuzano V. et al 1996]. Η έναρξη της συμπτωματολογίας γίνεται μεταξύ 2 και 16 ετών [Harding A.E. 1981] και περιλαμβάνει προοδευτικά επιδεινούμενη αταξία τόσο των άκρων όσο και του κορμού, δυσarthρία, πυραμιδική σημειολογία με αδυναμία και ατροφία μυών κυρίως των κάτω άκρων, σημείο Babinski, διαταραγμένη εν τω βάθει αισθητικότητα. Τα τενόντια αντανακλαστικά συνήθως απουσιάζουν, αλλά έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις με ζωνρά αντανακλαστικά. Επιπλέον, οι ασθενείς παρουσιάζουν σκελετικές ανωμαλίες, όπως

σκολίωση και ανωμαλίες του θωρακικού κλωβού, μυοκαρδιοπάθεια, ενίοτε βαριά, η οποία μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο και διαταραχές της οφθαλμοκινητικότητας. Τέλος, ένα μικρό ποσοστό ασθενών δυνατόν να εμφανίσει βαρνηκοΐα, ατροφία οπτικού νεύρου και διαταραχές της ανοχής της γλυκόζης συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη.

Άλλα σύνδρομα, σπανιότερα, στην ομάδα αυτή είναι η μιτοχονδριακή υπολειπόμενη αταξία (MIRAS), το σύνδρομο Charlevoix-Saguenay με την χαρακτηριστική σπαστικότητα, η πρώιμη έναρξης παρεγκεφαλιδική αταξία με διατηρημένες τενόντιες αντανακλάσεις, η νεογνική νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία, το σύνδρομο Marinesco-Sjogren, η αταξία με ανεπάρκεια συνένζυμου Q10 και η αταξία οπισθίων δεσμών με μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Η αταξία που οφείλεται σε ανεπάρκεια Q10 αποτελεί ξεχωριστή, σημαντική οντότητα καθώς με υποκατάσταση του συνενζύμου δύναται να βελτιωθεί η κλινική εικόνα [Musumeci O. et al 2001].

Η **δεύτερη κατηγορία** περιλαμβάνει τις αταξίες που σχετίζονται με βλάβη στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η αταξία-τηλεαγγειεκτασία. Χαρακτηρίζεται από προοδευτικά επιδεινούμενη αταξία, χοραιοαθηρωτικές κινήσεις, τηλεαγγειεκτασίες στο δέρμα και τους οφθαλμούς. Επιπλέον, οι ασθενείς είναι επιρρεπείς στις λοιμώξεις του αναπνευστικού και τις αιματολογικές κυρίως κακοήθειες [Rothblum-Oviatt C. et al 2016].

Στην κατηγορία αυτή επιπλέον ταξινομούνται η αταξία με οπτικοκινητική απραξία τύπου 1 και 2, η νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία με αξονική νευροπάθεια και η μελαγχρωματική ξηροδερμία [Sailer A. et al 2012].

Η **τρίτη κατηγορία** περιλαμβάνει τις συγγενείς αταξίες και χαρακτηριστικά τις δυσμορφίες της παρεγκεφαλίδας όπως η υποπλασία και η απλασία της παρεγκεφαλίδας, την απλασία του σκώληκα, το σύνδρομο Joubert, και τις δυσπλασίες Chiari και Dandy-Walker. Η κλινική εικόνα των συνδρόμων αυτών περιλαμβάνει εκτός της αταξίας τον υδροκέφαλο, τις επιληπτικές κρίσεις και την σπαστικότητα

Η **τέταρτη κατηγορία** περιλαμβάνει τις αταξίες σε έδαφος μεταβολικών νοσημάτων. Η σημαντικότερη εξ αυτών είναι η αταξία από μεμονωμένη ανεπάρκεια βιταμίνης E, καθώς θεωρείται αναστρέψιμη. Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται λυσοσωμιακά νοσήματα, διαταραχές του κύκλου της ουρίας, η νόσος Wilson, οι λευκοδυστροφίες με κύριο εκπρόσωπο την αδρενολευκοδυστροφία, και άλλες ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού. Επιπλέον, η νευροακανθοκυττάρωση με πιο συχνή την αβηταλιποπρωτεΐναιμία.

Η νευροακανθοκυττάρωση πρόκειται για ομάδα υπολειπόμενων νοσημάτων χαρακτηριζόμενα από παρουσία ακανθοκυττάρων στο περιφερικό αίμα και εκφύλιση δομών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αν και το σύνθημα είναι η παρουσία υπερκινητικών διαταραχών, έχει βρεθεί ότι συνδυάζεται με υποβητα-

λιποπρωτεΐναιμία και ανεπάρκεια βιταμίνης E, συνεπώς και αταξία.

Γενετική των υπολειπόμενων κληρονομικών αταξιών

Οι υπολειπόμενες αταξίες είναι μονογονιδιακά νοσήματα με το αυτοσωματικό υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομίας. Πρόκειται είτε για σημειακές μεταλλάξεις και ελλείμματα, είτε για επαναλήψεις νουκλεοτιδίων. Οι μεταλλάξεις μπορεί να απαντώνται τόσο στην κωδικοποιούσα, όσο και στη μη κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου. Στην αταξία Friedreich η μετάλλαξη αφορά επανάληψη του τρινουκλεοτιδίου GAA στο πρώτο ιντρόνιο του γονιδίου της φραταξίνης. Φυσιολογικά ανιχνεύονται 8 με 22 επαναλήψεις, ενώ στην αταξία Friedreich 66 με 1700.

ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΕΣ ΑΤΑΞΙΕΣ

Οι φυλοσύνδετες αταξίες είναι μία μικρή ομάδα αταξιών, οι οποίες κληρονομούνται με τον φυλοσύνδετο τρόπο. Τα γονίδια εδράζονται στο χρωμόσωμα X και λόγω της μοναδικότητας του χρωμοσώματος στα άρρενα, το σύνολο των φορέων πάσχει ανεξάρτητα από το αν το γονίδιο είναι υπολειπόμενο ή επικρατές. Τα θήλεα είναι κατά κανόνα φορείς και δεν νοσούν, εκτός αν είναι ομοζυγώτες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα φυλοσύνδετης αταξίας είναι η φυλοσύνδετη σιδηροβλαστική αναιμία με αταξία. Μία ιδιαίτερη περίπτωση φυλοσύνδετης αταξίας είναι η σχετιζόμενη με το σύνδρομο ευθραύστου X. Αφορά και αυτό κυρίως άρρενες άνω των 50 ετών και χαρακτηρίζεται από προοδευτική αταξία και τρόμο καθώς και ήπια νοτική υστέρηση.

ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα μιτοχονδριακά νοσήματα αποτελούν μία ιδιαίτερη ομάδα νοσημάτων, τα οποία κατά βάση είναι πολυσυστηματικά. Η συμπτωματολογία τους αφορά σε όργανα τα οποία απαιτούν μεγάλα ποσά ενέργειας και μπορούν να προέρχονται, είτε από μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA, είτε από μεταλλάξεις στο πυρηνικό DNA, σε γονίδια όμως που αφορούν το μιτοχόνδριο και την λειτουργία του. Το πρότυπο κληρονομίας ποικίλει. Αν πρόκειται για μετάλλαξη στο μιτοχονδριακό DNA μόνο η μητέρα κληρονομεί στα παιδιά το νόσημα. Επί μετάλλαξης στο πυρηνικό DNA ακολουθείται η μεντελιανή κληρονομικότητα [DiMauro S. et al 2013]. Εδώ συμπεριλαμβάνονται μεταξύ άλλων η μυοκλονική αταξία με κύρια νοσήματα τη μυοκλονική επιληψία με ερυθρορακώδεις ίνες (MERRF) και το σύνδρομο Kearns-Sayre.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΤΑΞΙΑ

Ο ασθενής με παρεγκεφαλιδική αταξία αποτελεί μία

από τις μεγαλύτερες προκλήσεις για τον νευρολόγο, και αυτό διότι η αταξία ως σύμπτωμα συνοδεύει μια πλειάδα νευρολογικών νοσημάτων. Το πιο σημαντικό είναι να διασαφηνιστεί αν πρόκειται για επίκτητη ή κληρονομική αταξία.

Ακρογωνιαίος λίθος στη διαγνωστική προσέγγιση της αταξίας είναι το λεπτομερές ιστορικό. Αυτό αφορά αρχικά στο είδος των συμπτωμάτων, στον χρόνο έναρξης αυτών, καθώς και στην μεταβολή τους στον χρόνο.

Η πρώιμη έναρξη των συμπτωμάτων με προϊούσα επιδείνωση θέτει την υπόνοια υπολειπόμενης αυτοσωματικής αταξίας, ενώ η όψιμη έναρξη με αργή επιδείνωση κατευθύνει περισσότερο σε επικρατητική αυτοσωματική αταξία του τύπου των SCA ή στην οφειλόμενη σε τοξικές ουσίες. Αντίθετα, η οξεία έναρξη παρεγκεφαλιδική αταξία θέτει την υποψία επίκτητης υποκείμενης συνοσηρότητας όπως, κακοήθεια (παρανεοπλασματικό σύνδρομο), απομυελινωτικά ή αυτοάνοσα νοσήματα, αγγειακές διαταραχές και λοιμώδεις ή μεταλοιμώδεις καταστάσεις.

Επικουρικά λειτουργεί και η παρουσία άλλων συνοδών νοσημάτων που δύναται να συνοδεύουν τύπους παρεγκεφαλιδικής αταξίας όπως η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια. Επιπλέον, σημειώνεται η κατάχρηση αλκοόλ, η έκθεση σε τοξικές ουσίες και συνεκτιμάται η χρόνια ή προηγούμενη λήψη φαρμάκων όπως πχ φαινυτοΐνη. Σημαντικό στοιχείο στο ιστορικό είναι οι διατροφικές συνθήκες του ασθενούς από τις οποίες θα τεθεί η υπόνοια για έλλειψη σημαντικών βιταμινών ή ιχνοστοιχείων όπως η βιταμίνη B12.

Ακολουθώντας, σημαντική θέση κατέχει και το οικογενειακό ιστορικό. Σημειώνεται η ύπαρξη άλλων ατόμων στο ευρύτερο οικογενειακό περιβάλλον με παρόμοια συμπτωματολογία και ολοκληρώνεται γενεαλογικό δέντρο με σκοπό την εύρεση του τρόπου κληρονομίας. Το είδος κληρονομίας θα μας κατευθύνει προς τη σωστή κατεύθυνση για την εκτέλεση πιο εξειδικευμένου ελέγχου όπως ο γενετικός.

Όσον αφορά στη νευρολογική εξέταση του ασθενούς, θα πρέπει να ελεγχθεί το σύνολο των λειτουργικών συστημάτων και να δοθεί έμφαση στη συμμετοχή τόσο του πυραμιδικού όσο και του εξωπυραμιδικού συστήματος, καθώς και του περιφερικού νευρικού συστήματος. Επίσης, σημαντική είναι η εξέταση των ανώτερων γνωσιακών λειτουργιών για αποκλεισμό διαταραχών όπως το σύνδρομο του ευθραύστου X, όπως και η επισκόπηση της γενικής εικόνας του ασθενούς για ανεύρεση τυχόν δυσμορφιών όπως η κυφοσκολίωση, δερματικών βλαβών όπως οι τηλεαγγειεκτασίες, αλλά και το προσώπιο του ασθενούς, ευρήματα τα οποία θα συμβάλουν στην διάγνωση.

Η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου σε αυτό το στάδιο ολοκληρώνει τη διαγνωστική διαδικασία καθώς αποκλείει δομικές, αναπτυξιακές, χωροκατακτητικές και αγγειακές προέλευσης βλάβες. Παράλληλα, αναδεικνύει απομυελινωτικά νοσήματα, λευκοδυστροφίες, και φυσικά την μορφολογία της

παρεγκεφαλίδας και των επιμέρους δομών της.

Ακολουθεί η ΟΝΠ τα ευρήματα της οποίας θα συμβάλουν στη διάγνωση με έμφαση στην κυτταρολογική εξέταση.

Επί υποψίας ή παρουσίας επιληπτικής δραστηριότητας η διενέργεια ΗΕΓ κρίνεται απαραίτητη όπως και ο νευροφυσιολογικός έλεγχος του περιφερικού νευρικού συστήματος σε πιθανή συμμετοχή του περιφερικού νευρικού συστήματος.

Η εξέταση του ασθενούς για διαταραχές από τους οφθαλμούς (μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια), τα ώτα (νευροαισθητήρια βαρηκοΐα), καθώς και την καρδιά (μυοκαρδιοπάθεια) αποτελεί βασικό στοιχείο για την διαφοροδιάγνωση. Συνύπαρξη των ανωτέρω παθήσεων συναντούμε σε ασθενείς με κληρονομικές αταξίες.

Ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει πλήρη βιοχημικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένων της Β12 και των θυρεοειδικών ορμονών. Αναλόγως των κλινικών ενδείξεων συστήνεται ιολογικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένου και του HIV, καθώς και πλήρης ανοσολογικός έλεγχος με ταυτόχρονο έλεγχο και για κοιλιοκάκη. Στον ανοσολογικό έλεγχο θα πρέπει να πάντα να περιλαμβάνονται τα αντισώματα έναντι της GAD.

Αναπόσπαστο κομμάτι αποτελεί η μέτρηση των επιπέδων των βιταμινών Ε, του συμπλέγματος Β, καθώς και των απολιποπρωτεϊνών για αποκλεισμό των αντίστοιχων καταστάσεων που οφείλονται σε ένδεια αυτών. Η μέτρηση των επιπέδων των λιπαρών οξέων πολύ μακράς αλυσού είναι χρήσιμη σε περίπτωση συμβατής κλινικής και ακτινολογικής εικόνας με ψευδοδυστροφία.

Επί ταυτόχρονου κλινικής εικόνας ανοϊκού συνδρόμου ή / και ψυχιατρικών διαταραχών τίθεται επιπλέον η υπόνοια των νόσων prion με περαιτέρω έλεγχο στο ENY των εν λόγω δεικτών όπως η πρωτεΐνη 14-3-3 και ειδικότερα της RT-QuIC.

Έλεγχος για πιθανή παρανεοπλασματική παρεγκεφαλιδική αταξία διενεργείται επί συμβατού ιστορικού και κλινικής εικόνας και συμπεριλαμβάνει αντισώματα για παρανεοπλασματικά σύνδρομα όπως και την ποζιτρονική τομογραφία για ανάδειξη πιθανής κακοήθειας.

Η εφαρμογή της νέας τεχνολογίας των next generation sequencing στη καθημερινή κλινική αναμένεται να συμβάλει τα μέγιστα στην έγκαιρη και ακριβή διάγνωση των ασθενών με κληρονομικές παρεγκεφαλιδικές αταξίες.

Βιβλιογραφία

1. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A, Zara F, Cañizares J, Koutnikova H, Bidichandani SI, Gellera C, Brice A, Trouillas P, De Michele G, Filla A, De Frutos

R, Palau F, Patel PI, Di Donato S, Mandel JL, Coccozza S, Koenig M, Pandolfo M. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996; 271(5254):1423-7.

2. DiMauro S, Schon E, Carelli V, Hirano M. The clinical maze of mitochondrial neurology. *Nat. Rev. Neurol.* 2013; 9, 429-444
3. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010; 9(9):885-94.
4. Harding AE. Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes: a clinical and genetic study of a disorder distinct from Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981; 44(6):503-8.
5. Mancuso M, Orsucci D, Siciliano G, Bonuccelli U. The genetics of ataxia: through the labyrinth of the Minotaur, looking for Ariadne's thread. *J Neurol.* 2014;261 Suppl 2:S528-41.
6. Musumeci O, Naini A, Slonim AE, Skavin N, Hadjigeorgiou G, Krawiecki N, Weissman BM, Tsao CY, Mendell JR, Shanske S, De Vivo DC, Hirano M, DiMauro S. Familial cerebellar ataxia with muscle coenzyme Q10 deficiency. *Neurology.* 2001; 56(7):849-55.
7. Beaudin M, Klein CJ, Rouleau GA, Dupré N. Systematic review of autosomal recessive ataxias and proposal for a classification. *Cerebellum Ataxias* 2017 ;4:3.
8. Choi KD, Choi JH. Episodic Ataxias: Clinical and Genetic Features. *J Mov Disord.* 2016; 9(3):129-35.
9. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *Hereditary Ataxia Overview.* GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 1998 Oct 28 [updated 2016 Nov 3].
10. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11(1):159
11. Sailer A, Houlden H. Recent advances in the genetics of cerebellar ataxias. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012; 12(3):227-36.
12. Shakkottai VG, Fogel BL. Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurol Clin.* 2013; 31(4):987-1007.
13. Storey E. Genetic cerebellar ataxias. *Semin Neurol.* 2014 ;34(3):280-92.
14. Sun YM, Lu C, Wu ZY. Spinocerebellar ataxia: relationship between phenotype and genotype - a review. *Clin Genet.* 2016 Oct;90(4):305-14
15. Takahashi H, Ohama E, Naito H, et al. Hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy: clinical and pathologic variants in a family. *Neurology* 1988; 38(7):1065-70.

ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΕΣ ΥΠΕΡΚΙΝΗΣΙΕΣ

Pons P.¹, Στεφανής Λ.²

¹ Α' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο «Αγία Σοφία», Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

² Β' Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Αττικόν», Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Περίληψη

Παροξυσμικές υπερκινήσιες ονομάζονται οι υπερκινητικές καταστάσεις, που συνήθως παίρνουν την μορφή ακούσιων δυστονικών ή χορείασθετωσικών κινήσεων, και εμφανίζονται επανειλημμένα με τρόπο παροξυσμικό, πολύ συχνά εκλυόμενες από συγκεκριμένα ερεθίσματα. Μια σειρά από υποκείμενες καταστάσεις φαρμακευτικής, μεταβολικής, τοξικής, λοιμώδους ή φλεγμονώδους βάσης μπορεί να οδηγήσουν σε δευτεροπαθείς παροξυσμικές υπερκινήσιες. Εδώ αναφερόμαστε περισσότερο στις ιδιοπαθείς, κατά κανόνα κληρονομικές μορφές παροξυσμικών υπερκινήσιων, που έχουν μια γενετική βάση. Αυτές κατατάσσονται σε 3 κατηγορίες, ανάλογα με το ερέθισμα που τις προκαλεί. Είναι η Παροξυσμική Κινησιογενής Υπερκίνηση (PKD), η Παροξυσμική μη Κινησιογενής Υπερκίνηση (PNKD) και η Παροξυσμική Υπερκίνηση εκλυόμενη με την άσκηση (PED). Στις περισσότερες περιπτώσεις, υπάρχει αντιστοιχία με μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια που προκαλούν τη νόσο, και συγκεκριμένα *PRRT2* (που κωδικοποιεί την αντίστοιχη προσυναπτική πρωτεΐνη) για την PKD, *MR1* (που κωδικοποιεί την αντίστοιχη, επίσης προσυναπτική πρωτεΐνη) για την PNKD, και *SLC2A1* (που κωδικοποιεί τον μεταφορέα της γλυκόζης 1 στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, *Glut1*) για την PED. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει αλληλεπικάλυψη, ενώ υπάρχουν και άλλα γονίδια που μπορεί να παίζουν ρόλο. Τελευταία, στην διαφορική διάγνωση περιστατικών με παροξυσμικές υπερκινήσιες έχουν προστεθεί και οι υπερκινητικές διαταραχές οφειλόμενες σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *ADCY5*, που εκδηλώνονται με επεισόδια που επιτείνονται με την υπνηλία. Συνήθως οι παροξυσμικές υπερκινήσιες εμφανίζονται απομονωμένες σε ένα άτομο παιδικής ηλικίας που είναι κατά τα άλλα φυσιολογικό, αλλά μπορεί να υπάρχει συνοσηρότητα με επιληψία ή άλλες παροξυσμικές καταστάσεις. Η θεραπεία μπορεί να είναι, ανάλογα με την συγκεκριμένη παροξυσμική υπερκίνηση, αντιεπιληπτικά φάρμακα ή βενζοδιαζεπίνες, ή και κετογονόσ δίαιτα στην περίπτωση της PED που σχετίζεται με την ανεπάρκεια του μεταφορέα γλυκόζης.

Λέξεις ευρητηρίου: Υπερκινήσιες, συνανοπαθείες, μεταφορέας γλυκόζης, Επιληψία, Χορεία, Δυστονία

PAROXYSMAL DYSKINESIAS

Pons R.¹, Stefanis E. L.¹

¹ Department of Pediatrics, Hospital «Agia Sofia», Medical School of the National and Kapodistrian University of Athens

² Department of Neurology, Hospital «Attikon», Medical School of the National and Kapodistrian University of Athens

Abstract

Paroxysmal dyskinesias are hyperkinetic conditions, usually of the form of dystonia or choreoathetosis, that appear repeatedly and paroxysmally, usually following specific stimuli. A number of etiologies, such as specific drugs, or metabolic, toxic, infectious or inflammatory conditions can lead to secondary paroxysmal dyskinesias. Here we refer to idiopathic, mostly familial forms of paroxysmal dyskinesias that have a genetic basis. They are divided into 3 main categories, based on the eliciting stimulus. These are: Paroxysmal Kinesogenic Dyskinesias (PKD), Paroxysmal Non-Kinesogenic Dyskinesias (PNKD) and Paroxysmal Exercise-Induced Dyskinesias (PED). In most cases, there is a correlation with the genetic defects that lead to the disease, in particular *PRRT2* (that encodes for the corresponding presynaptic protein) for PKD, *MR1* (that also encodes for the corresponding presynaptic protein) for PNKD, and *SLC2A1* (that encodes for the Glucose Transporter 1, *Glut1*, in the Central Nervous System) for PED. Nevertheless, there is some overlap, while other genetic defects may also play a role. Lately, paroxysmal dyskinesias due to *ADCY5* mutations have been included in the differential diagnosis of Paroxysmal Dyskinesias, as they characteristically worsen with sleepiness or relaxation. Usually paroxysmal Dyskinesias appear in a child who is otherwise normal, however there may be comorbidity with epilepsy or other paroxysmal conditions. Therapy is based on anticonvulsants and benzodiazepines, while in the case of PED due to *Glut1* deficiency the ketogenic diet may also be helpful.

Key words: Dyskinesias, Synaptopathies, glucose transporter, epilepsy, chorea, dystonia

Παροξυσμικές καταστάσεις, όπου οι ασθενείς εμφανίζουν μια σειρά από ακούσιες κινήσεις στα πλαίσια υπερκινητικών διαταραχών, του τύπου της αθέτωσης, της χορειοαθέτωσης, της χορείας, είτε της δυστονίας, ονομάζονται Παροξυσμικές Υπερκινησίες (paroxysmal dyskinesias). Έχουν αναγνωρισθεί από παλαιά, αλλά οι Demirkiran και Janovic (1) τις ταξινόμησαν σε 3 βασικές κατηγορίες, ανάλογα με το συνηθισμένο ερέθισμα που τις προκαλεί. Κατάσσονται λοιπόν σε: Παροξυσμικές κινησιογενείς υπερκινησίες (Paroxysmal Kinesogenic Dyskinesias, PKDs), παροξυσμικές μη κινησιογενείς υπερκινησίες (Paroxysmal non-Kinesogenic Dyskinesias, PNKDs), και Παροξυσμικές υπερκινησίες επαγόμενες με την άσκηση (Exercise-Induced Dyskinesias, PEDs). Υπάρχει και μία τέταρτη κατηγορία, αυτή της Παροξυσμικής Υπνογενούς Υπερκινησίας (Paroxysmal Hypnogenic Dyskinesias, PHDs), που χαρακτηρίζεται από επεισόδια Υπερκινησιών κατά την διάρκεια του ύπνου. Οι υπερκινησίες αυτές είναι πολύ συχνές και έντονες, φτάνοντας μέχρι του σημείου να χαρακτηριστούν βαρληιστικές, εάν και μπορεί να έχουν και δυστονικό χαρακτήρα. Εάν και στην αρχή φάνηκε να μην συνοδεύονται από επιληπτικές εκφορτίσεις, πιο αναλυτικές καταγραφές έδειξαν ότι αποτελούν έκφραση επιληπτικής διαταραχής προερχομένης από έσω περιοχές των μετωπιαίων λοβών. Σήμερα λοιπόν θεωρούνται μια μορφή επιληψίας, που ταξινομείται ως «Αυτοσωμική επικρατούσα νυκτερινή μετωπιαία επιληψία» (Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy) (2).

Πρέπει να τονιστεί ότι, πέραν των 3 αυτών κλασικών κατηγοριών Παροξυσμικών Υπερκινησιών, που έχουν κληρονομική βάση, υπάρχει μία πλειάδα άλλων καταστάσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε επεισόδια Υπερκινησιών. Για παράδειγμα, η μη κετωτική υπεργλυκαιμική κατάσταση συνοδεύεται συχνά από μονόπλευρες χορειόμορφες ή βαρληιστικές κινήσεις. Χαρακτηριστικές παροξυσμικές δυστονίες μπορεί να εμφανιστούν στα πλαίσια απομυελινωτικής νόσου. Διάφορα φάρμακα, όπως τα νευροληπτικά, μπορεί να οδηγήσουν σε παροξυσμικές δυστονίες, ενώ έκθεση σε άλλα φάρμακα, όπως τα αντιεπιληπτικά, μπορεί να οδηγήσει σε χορεία ή δυστονία, και έκθεση σε διάφορες εξαρτησιογόνες ουσίες ή τοξίνες μπορεί να έχει παρόμοια αποτελέσματα. Μπορεί η αιτία να είναι λοιμώξεις, όπως στην παιδική ηλικία ο στρεπτόκοκκος, που οδηγεί στην χορεία του Sydenham, ή ο ιός HIV, είτε από μόνος του, στα πλαίσια της HIV εγκεφαλοπάθειας, είτε μέσω ευκαιριακών λοιμώξεων του νευρικού συστήματος, που μπορεί να οδηγήσει σε μια πλειάδα υπερκινητικών διαταραχών με παροξυσμικό χαρακτήρα. Αυτοάνοσες καταστάσεις, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την εγκεφαλοπάθεια σχετιζόμενη με αντισώματα έναντι LGI1, και παρανεοπλασματικά σύνδρομα μπορεί να οδηγήσουν σε χορειόμορφες ή δυστονικές υπερκινησίες. Δεν πρέπει βέβαια να ξεχνάει κανείς την πιθανότητα οι παροξυσμικές υπερκινησί-

ες να είναι ψυχογενούς αιτιολογίας. Όλες αυτές είναι καταστάσεις που πρέπει να τεθούν στην διαφορική διάγνωση υπερκινησιών που είναι πρόσφατης εγκατάστασης και έχουν παροξυσμικό χαρακτήρα.

Εδώ θα αναφερθούμε μόνο στις 3 βασικές κατηγορίες Παροξυσμικών Υπερκινησιών, αλλά και σε μία τέταρτη, τις Υπερκινητικές Διαταραχές οφειλόμενες σε μεταλλάξεις στο γονίδιο ADCY5, εάν και η κατηγοριοποίηση της τελευταίας αυτής κατάστασης δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένη. Πρέπει να τονιστεί ότι για κάθε κατηγορία υπάρχει ένας κυρίαρχος τύπος υποκείμενου γενετικού ελλείμματος και ερεθίσματος που εκκλίνει την κατάσταση, αλλά ότι υπάρχει και σημαντική αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα στις κατηγορίες. Οι καταστάσεις αυτές έχουν συγγένεια με άλλες παροξυσμικές διαταραχές, ιδιαίτερα την επιληψία, αλλά και την ημικρανία, ειδικά την οικογενή ημιπληγική ημικρανία και την επαλάσσοσα ημιπληγία της παιδικής ηλικίας, και την επεισοδιακή αταξία. Η φαινοτυπική ετερογένεια στην εκδήλωση μεταλλάξεων στο ίδιο γονίδιο, καθώς και η παρουσία πολλαπλών γενετικών ελλειμμάτων που προκαλούν τον ίδιο φαινότυπο, είναι έκδηλη από μία μεγάλη μελέτη που έγινε πρόσφατα σε 145 οικογένειες με παροξυσμικές δυσκινησίες και περιστατικά με επεισοδιακή αταξία ή ημιπληγική ημικρανία. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι τα 3 βασικά γονίδια για τις Παροξυσμικές Υπερκινησίες θα πρέπει να ελέγχονται σε όλες τις περιπτώσεις, ανεξαρτήτως του ακριβούς φαινοτύπου. Περίπου τα μισά περιστατικά παρέμειναν χωρίς μοριακή διάγνωση, υποδηλώνοντας ότι υπάρχουν περαιτέρω γονιδιακοί τόποι που δεν έχουν ακόμη ανακαλυφθεί (3). Υπάρχουν πάντως κάποιες βασικές συσχετίσεις φαινοτύπου-γονοτύπου που θα αναλυθούν κατωτέρω. Ακόμη και τελευταίες μελέτες καταδεικνύουν ότι ο διαχωρισμός των παροξυσμικών υπερκινησιών σε κατηγορίες ανάλογα με το εκλυτικό αίτιο είναι βάσιμος, και μπορεί να οδηγήσει σε έναν αλγόριθμο επιλογής ελέγχου συγκεκριμένων γονιδίων κατά σειρά προτεραιότητας (4). Οι ίδιοι ερευνητές προτείνουν ένα καινούργιο σύστημα ταξινόμησης των παροξυσμικών υπερκινησιών, βασισμένο και στην κλινική εικόνα και το γενετικό υπόβαθρο.

Παροξυσμικές Κινησιογενείς Υπερκινησίες

Εμφανίζονται κλασικά στην παιδική ηλικία ως αιφνίδιας εγκατάστασης δυστονικά επεισόδια, που μπορεί να έχουν και χορειο-αθετωσικό χαρακτήρα. Το πιο τυπικό χαρακτηριστικό αποτελεί το γεγονός ότι εκλύονται μετά από κίνηση, που τυπικά αποτελεί μια γενικευμένη κίνηση του κορμού, όπως έγερση, περπάτημα, ή τρέξιμο. Σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί ένα απότομο ακουστικό, απτικό ή οπτικό ερέθισμα, η υπέρηχοια, ή η παρατεταμένη άσκηση να αποτελέσουν εκλυτικό παράγοντα. Τυπικά, τα επεισόδια διαρκούν λίγα δευτερόλεπτα, έως και 5 λεπτά, και μπορεί να συμβούν πολλές φορές μέσα στην ημέρα. Το άγχος

και η κούραση μπορεί να αυξήσουν την συχνότητα των κρίσεων. Οι ασθενείς κατά την διάρκεια της κρίσης διατηρούν καλό επίπεδο συνείδησης, παρ' ό,τι μπορεί να επηρεαστεί η δυνατότητα να εκφέρουν λόγο, και δεν παρουσιάζουν μετακριτικά φαινόμενα (2).

Πολύ συχνά, στα 2/3 των περιπτώσεων, υπάρχει σαφές οικογενειακό ιστορικό, του τύπου της αυτοσωμικής επικρατούσας κληρονομικότητας, αλλά το 1/3 των περιστατικών είναι σποραδικά. Η κατάσταση είναι πολύ πιο συχνή σε αγόρια, σε μια αναλογία 4/1 με τα κορίτσια. Τα επεισόδια παρουσιάζουν μία τάση ύφεσης με την ηλικία, έτσι ώστε μετά την 3^η ή 4^η δεκαετία ζωής σε σημαντικό ποσοστό να υπάρχει ακόμη και πλήρης ύφεση (2).

Παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η διασύνδεση, σε πολλαπλά επίπεδα, των παροξυσμικών κινησιογενών υπερκινησιών με την επιληψία. Οι κλασικές παροξυσμικές κρίσεις της κινησιογενούς υπερκινησίας μπορεί να διαχωριστούν από επιληπτικό φαινόμενο επί τη βάση της κλασικής φαινομενολογίας, που είναι δυστονική-χοραιοαθετωσική, της διατήρησης του επιπέδου συνείδησης και της απουσίας μετακριτικής κατάστασης. Παρ' όλα αυτά, ο παροξυσμικός χαρακτήρας των επεισοδίων είχε οδηγήσει παλαιότερους μελετητές να καταλήξουν ότι τα φαινόμενα αυτά είναι επιληπτικά. Παρ' ό,τι αυτό δεν ισχύει για τα κλασικά περιστατικά της παροξυσμικής κινησιογενούς υπερκινησίας, νεότερα δεδομένα από την γενετική έχουν προσδώσει μια επιπλέον διασύνδεση με την επιληψία. Συγκεκριμένα, έχει ανακαλυφθεί ότι ένα μεγάλο ποσοστό περιστατικών, όχι μόνο με την κλασική μορφή της παροξυσμικής κινησιογενούς υπερκινησίας, αλλά και με καλοήθεις οικογενείς βρεφικές Επιληπτικές Κρίσεις (Benign Familial Infantile Seizures, BFIS), εμφανίζει μεταλλάξεις στο γονίδιο proline-rich transmembrane protein 2 (*PRRT2*). Μεταλλάξεις στο ίδιο γονίδιο εμφανίζονται σε μια κατάσταση που συσχετίζεται και τους δύο φαινοτύπους, τους Βρεφικούς Σπασμούς με Χοραιοαθέτωση (Infantile Convulsion with Choreoathetosis (ICCA)). Είναι λοιπόν μια κλασική περίπτωση όπου μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετικούς φαινοτύπους. Αυτή η φαινοτυπική ετερογένεια δεν έχει εξηγηθεί. Επιπλέον, μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό μπορεί σπάνια να βρεθούν σε περιστατικά με άλλες μορφές παροξυσμικών υπερκινησιών, η άλλα περιστατικά με αφαιρετικές κρίσεις, πυρετικούς σπασμούς, ή επεισοδιακή αταξία. Οι μεταλλάξεις που έχουν βρεθεί, που κατά κανόνα είναι σημειακές, θεωρείται ότι οδηγούν σε απώλεια λειτουργίας της *PRRT2* πρωτεΐνης (5).

Η πρωτεΐνη *PRRT2* φαίνεται ότι αποτελεί παράγοντα εύρυθμης λειτουργίας της σύναψης, δρώντας προσυναπτικά. Φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην λειτουργία της γλυταματεργικής σύναψης, ρυθμίζοντας την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή. Σε μοντέλα όπου αποσιωπείται η έκφραση της

PRRT2 φαίνεται να πάσχει η σύζευξη της εισροής

ιόντων ασβεστίου με την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Σε περιπτώσεις που η αποσιώπηση γίνεται σε πιο πρώιμα αναπτυξιακά στάδια, μπορεί να υπάρχουν και διαταραχές στη νευρωνική μετανάστευση ή τον σχηματισμό της σύναψης (5).

Πιο πρόσφατα ακόμη, έχουν ανακαλυφθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο *SCN8A* σε ασθενείς στο φάσμα των Παροξυσμικών Κινησιογενών Υπερκινησιών-ICCA-BFIS. Σε μία περίπτωση όπου έγινε ΗΕΓγραφική καταγραφή κατά την διάρκεια επεισοδίου δυστονίας-χοραιοαθέτωσης καταγράφηκαν επιληπτικές εκφορτίσεις, υποδηλώνοντας ότι ορισμένες φορές τέτοια φαινόμενα μπορεί να είναι επιληπτικά. Ασθενείς με μεταλλάξεις στο *SCN8A* μπορεί να εμφανίσουν προιούσα νοτική έκπτωση και μία σειρά από άλλες επιληπτικές καταστάσεις, χωρίς καλή ανταπόκριση στην θεραπεία, καταδεικνύοντας μια σαφή διαφοροποίηση από περιστατικά με μεταλλάξεις στο *PRRT2*, που εμφανίζουν την κλασική εικόνα της Παροξυσμικής Κινησιογενούς Υπερκινησίας. Οι μεταλλάξεις στο *SCN8A* εμφανίζονται συνήθως *de novo* και είναι σημειακές. Στις περισσότερες περιπτώσεις οδηγούν σε αύξηση της δραστηριότητας του κωδικοποιούμενου διαύλου Νατρίου NaV1.6, που είναι σημαντικός για της έναρξη και εξάπλωση του δυναμικού ενεργείας κατά μήκος του νευράξονα. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις όπου αντίθετα μεταλλάξεις οδηγούν σε ασταθή πρωτεΐνη, οπότε μπορεί να παίζει ρόλο σε μερικές περιπτώσεις και η απώλεια λειτουργίας του διαύλου. Εάν και δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση φαινοτύπου με γονότυπο, φαίνεται ότι ο υπερδραστήριος δίαυλος οδηγεί σε εικόνα επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας, ενώ ο υποδραστήριος οδηγεί σε φαινότυπο ψυχοκινητικής καθυστέρησης (5).

Η θεραπεία της παροξυσμικής κινησιογενούς υπερκινησίας αντικατοπτρίζει την συνάφεια με την επιληψία. Τα φάρμακα εκλογής είναι η καρβαμαζεπίνη ή η φαινυτοΐνη, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθούν και άλλα αντι-επιληπτικά φάρμακα. Συνήθως οι δόσεις των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται είναι αρκετά χαμηλότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην επιληψία. Τα φάρμακα αυτά μπορεί να είναι αποτελεσματικά και στις περιπτώσεις όπου οι κινησιογενείς Υπερκινησίες είναι δευτεροπαθείς (2).

Παροξυσμικές Μη κινησιογενείς Υπερκινησίες

Οι παροξυσμικές μη κινησιογενείς υπερκινησίες εμφανίζονται και αυτές συνήθως από την παιδική ηλικία. Η βασική διαφορά με την προηγούμενη κατάσταση των Κινησιογενών Υπερκινησιών είναι ότι στην συγκεκριμένη περίπτωση το εκλυτικό αίτιο είναι διαφορετικό. Καταστάσεις όπου μπορεί να επέλθει συναισθηματική φόρτιση, κατανάλωση αλκοόλ ή καφέ, το στρες, η κόπωση, εκλύουν τις κρίσεις. Η κατανάλωση καφέ ή αλκοόλ είναι οι πιο χαρακτηριστικοί εκλυτικοί παρά-

γοντες. Και οι Παροξυσμικές Μη Κινησιογενείς Υπερκινήσεις έχουν χαρακτήρα δυστονίας ή χορείας. Συχνά αυτά τα χαρακτηριστικά εμφανίζονται ταυτόχρονα. Εάν επηρεαστεί σημαντικά και το πρόσωπο, μπορεί να έχουμε σοβαρή δυσαρθρία, ή ακόμη και αναρθρία. Διαρκούν συνήθως λίγα λεπτά, αλλά μπορεί να διαρκέσουν και μερικές ώρες, συνεχώς μέσα σε μία ημέρα. Η συχνότητα των επεισοδίων ποικίλλει, αλλά είναι πολύ αραιότερα από τα επεισόδια των Παροξυσμικών Κινησιογενών Υπερκινήσεων (2).

Μεταλλάξεις στην συγκεκριμένη κατάσταση έχουν βρεθεί στο γονίδιο *myofibrillogenesis regulator 1 (MR-1)*, το οποίο έχει και την εναλλακτική ονομασία *PNKD*. Στην περίπτωση που υπάρχει μετάλλαξη, υπάρχει πάντα οικογενειακό ιστορικό, του τύπου της αυτοσωμικής επικρατούσας κληρονομικότητας, και η έκλυση των επεισοδίων με αλκοόλ ή καφέ είναι πολύ χαρακτηριστική. Ορισμένα από τα περιστατικά με μεταλλάξεις στο *MR-1* γονίδιο εμφανίζουν και ημικρανίες, ένα άλλο παροξυσμικό φαινόμενο, αλλά όχι επιληψία. Περιστατικά χωρίς μεταλλάξεις στο *MR-1* μπορεί να έχουν πιο άτυπη εικόνα (2,5). Περιστατικά με μεταλλάξεις στο *MR-1* έχουν αναφερθεί και στον Ελληνικό πληθυσμό (6).

Δεν είναι πολλά πράγματα γνωστά για την πρωτεΐνη MR1 που κωδικοποιείται από το αντίστοιχο γονίδιο, πάντως η νευρωνική ισομορφή MR1L εκφράζεται σε υψηλό βαθμό στα βασικά γάγγλια. Η πρωτεΐνη MR1 έχει υψηλή ομολογία με την human hydroxyacylglutathione hydrolase (HAGH), που συμμετέχει στην αποτοξίνωση του οργανισμού από την τοξίνη methylglyoxal, η οποία υπάρχει σε καφέ και αλκοόλ και μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό στρες. Η ομολογία αυτή συνέδεσε τη νόσο στο μοριακό επίπεδο με τα συνήθη εκλυτικά αίτια, αλλά φαίνεται ότι τελικά η ιστορία είναι κάπως διαφορετική, καθώς έκφραση της MR1L δεν επαναφέρει την δραστικότητα της απύσας HAGH σε νευρωνικές καλλιέργειες. Αντίθετα, φαίνεται ότι και η MR1L, όπως και η PRRT2, διαδραματίζει ρόλο στην συναπτική λειτουργία. Συγκεκριμένα, δρώντας στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης, συνδέεται με τα Rab3-interacting molecules (RIMs), που αποτελούν ρυθμιστές της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών στον προσυναπτικό νευρώνα. Φαίνεται ότι οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες, όταν είναι απύσας η MR1, γίνονται υπερδραστήριοι και απελευθερώνουν πιο εύκολα ντοπαμίνη μετά από έκθεση σε αλκοόλ ή καφεΐνη, προσδίδοντας μία σύνδεση με τα συχνά εκλυτικά αίτια στην κλινική πράξη (5).

Μεταλλάξεις και σε ένα άλλο γονίδιο έχουν συνδεθεί με φαινότυπο PNKD. Πρόκειται για το γονίδιο *KCNMA1*, που κωδικοποιεί για την υποομάδα ενός διαύλου καλίου που εξαρτάται από το ασβέστιο (calcium-activated potassium channel). Στις πολύ σπάνιες οικογένειες που έχουν αναφερθεί, η κληρονομικότητα είναι πάλι αυτοσωμική επικρατούσα, ο φαινότυπος της εκδήλωσης των κρίσεων είναι παρό-

μοιος με την κλασική PNKD, αλλά συνυπάρχουν είτε επιληψία είτε διαταραχές ψυχοκινητικής ανάπτυξης, κάτι που δεν συμβαίνει στην κλασική PNKD (5).

Η θεραπεία στην PNKD μπορεί να μην είναι απαραίτητη όταν τα επεισόδια είναι πολύ αραιά. Οι βενζοδιαζεπίνες, ιδιαίτερα η κλοναζεπάμη, μπορεί να είναι αποτελεσματικές, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθούν και ακεταζολαμίδη ή αντιχολινεργικά φάρμακα. Σε μερικές περιπτώσεις έχει υπάρξει ικανοποιητική ανταπόκριση και σε αντιεπιληπτικά φάρμακα. Η κατάσταση γενικά βαίνει βελτιούμενη με την ηλικία, όπως και στην περίπτωση της Παροξυσμικής Κινησιογενούς Υπερκινήσεως (2,5,6).

Παροξυσμικές Υπερκινήσεις επαγόμενες με την άσκηση

Τα επεισόδια εδώ, που έχουν τον φαινότυπο της δυστονίας (που μπορεί να έχει χαρακτήρα ημιδυστονίας) και σπανιότερα χορειοσθένωσης, και είναι διαρκείας λίγων λεπτών έως 2 ωρών, εκλύονται μετά από παρατεταμένη άσκηση, με έναρξη σε άτομα παιδικής ηλικίας. Η συχνότητα των επεισοδίων ποικίλλει ανάλογα και με την έκθεση στον εκλυτικό παράγοντα, γενικά όμως είναι παρόμοια με την PNKD. Διαχωρίζεται από την PNKD κατά βάση λόγω της διαφοράς του εκλυτικού παράγοντα (2,5). Μπορεί να προκύψει διαγνωστικό πρόβλημα διαχωρισμού της οντότητας αυτής από την Δυστονία που ανταποκρίνεται στην λεβοντόπα (*Dopa Responsive Dystonia, DRD*), που κλασικά εμφανίζει ημερήσια διακύμανση που μπορεί να προσλάβει παροξυσμικό χαρακτήρα, ή και τον Νεανικό Παρκινσονισμό, που μπορεί να εκδηλωθεί για πρώτη φορά με δυστονικά επεισόδια κατά την άσκηση (7).

Η κληρονομικότητα είναι αυτοσωμική επικρατούσα, ορισμένες φορές όμως μπορεί να μην είναι εμφανής, καθώς η διεισδυτικότητα δεν είναι πλήρης. Οι πάσχοντες μπορεί να είναι κατά τα άλλα φυσιολογικοί, χωρίς άλλη παθολογία, αλλά μπορεί και να εμφανίζουν διαταραχές στο φάσμα του φαινοτύπου της ανεπάρκειας του μεταφορέα γλυκόζης (*Glucose Transporter 1 (GLUT1) Deficiency*). Πρόκειται για τον μεταφορέα που μεταφέρει την γλυκόζη μέσα στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο *SLC2A1*. Οι μεταλλάξεις οδηγούν σε μερική ή πλήρη απώλεια της λειτουργίας του μεταφορέα, με αποτέλεσμα ελαφρύτερη ή βαρύτερη σημειολογία αντίστοιχα (8). Στην πλήρη του έκφραση το σύνδρομο περιλαμβάνει επιληπτικές κρίσεις, συνήθως αφαιρετικού τύπου, νοντική υστέρηση, καθώς και πυραμιδική, εξωπυραμιδική και παρεγκεφαλιδική σημειολογία. Εκδηλώσεις από το εξωπυραμιδικό σύστημα συμπεριλαμβάνουν Παρκινσονισμό, δυστονία ή χορεία, που έχουν μόνιμο, μη παροξυσμικό χαρακτήρα (9). Πρόσφατα, έχουν περιγραφεί σε περιστατικά με ανεπάρκεια GLUT1 συγκεκριμένου τύπου παροξυσμι-

κές κινήσεις οφθαλμών και κεφαλής προς την ίδια κατεύθυνση, κινήσεις που είναι χαρακτηριστικές και θέτουν την υποψία του συνδρόμου (10). Στα πιο ήπια περιστατικά μπορεί οι Παροξυσμικές Υπερκινησίες να είναι η μόνη εκδήλωση. Σε υποψία της διάγνωσης εκτελείται οσφυονωτιαία παρακέντηση, που αναδεικνύει υπογλυκορραχία. Επιβεβαίωση της διάγνωσης μπορεί να γίνει με μοριακό έλεγχο για μεταλλάξεις στο γονίδιο *SLC2A1*, είτε με έλεγχο της δραστηριότητας του μεταφορέα σε ερυθρά αιμοσφαίρια (8).

Πέρα από την συμπτωματική θεραπεία για τα επιμέρους συμπτώματα της νόσου, υπάρχει και αιτιολογική θεραπεία αντιμετώπισης με κετογόνο δίαιτα, έτσι ώστε η προσφορά των μεταβολικών αναγκών του εγκεφάλου να καλύπτεται εν μέρει από τον κύκλο των λιπαρών οξέων, και να μην βασίζεται τόσο η εγκεφαλική δραστηριότητα στην ελλειμματική γλυκόζη. Η κετογόνος δίαιτα μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των φαινομένων του συνδρόμου, συμπεριλαμβανομένων των παροξυσμικών υπερκινησιών (8,9).

Παροξυσμικές Υπερκινησίες σχετιζόμενες με μεταλλάξεις στο γονίδιο *ADCY5*

Μεταλλάξεις στο γονίδιο *ADCY5* περιγράφηκαν για πρώτη φορά σε ασθενείς με το σύνδρομο της Αυτοσωμικής επικρατούσας οικογενούς υπερκινησίας και μυοκυμίας προσώπου (Autosomal dominant familial dyskinesia and facial myokymia) (11). Με την περιγραφή και επιπλέον περιστατικών με μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο έχει φανεί ότι το φάσμα του φαινότυπου είναι ευρύτερο. Η έναρξη είναι στην παιδική ή εφηβική ηλικία, συνήθως με χορειόμορφες-αθետωσικές κινήσεις ακρομελικά, που μπορεί να επεκτείνονται στο πρόσωπο. Μπορεί όμως ο φαινότυπος να είναι αυτός της καλοήθους κληρονομικής χορείας, του οικογενούς μυόκλονου, της αυτοσωμικής επικρατούσας χορείας και δυστονίας, ή της Παροξυσμικής Υπερκινησίας (12). Ο τελευταίος αυτός φαινότυπος μπορεί να προκαλέσει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με τις άλλες παροξυσμικές υπερκινησίες. Σε αντίθεση όμως με τις κλασικές PKD και PNKD οι ασθενείς δεν είναι συνήθως ασυμπτωματικοί κατά το μεσοδιάστημα μεταξύ των επεισοδίων, αλλά παρουσιάζουν κάποια μορφή υπερκινητικής διαταραχής που έχει διακυμάνσεις. Κάτι που έχει προκύψει από τις μετέπειτα μελέτες είναι ότι οι καταστάσεις που εκλύουν τα επεισόδια σχετίζονται με τον ύπνο και ότι πολύ συχνά η νόσος μπορεί να είναι σποραδική, λόγω *de novo* μεταλλάξεων. Συγκεκριμένα, η υποκείμενη κινητική διαταραχή, πιο συχνά χορειόμορφη, επιδεινώνεται κατά την διάρκεια της υπνηλίας, ενώ οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν επεισόδια κατά την έγερση από τον ύπνο τις πρώτες πρωινές ώρες. Μπορεί να συνυπάρχει κορμική υποτονία, υπέρτονια των άκρων, δυσκολία στην προς τα άνω ενατένιση και νοντική υστέρηση (12,13). Επομένως, εδώ ένα βασικό στοιχείο που θα θέσει την κλινική

υποψία είναι η χαρακτηριστική επιδείνωση της υπερκινητικής διαταραχής σε καταστάσεις όπου ο ασθενής είναι σε φάση υπνηλίας-χαλάρωσης. Πρόσφατα, έχουν περιγραφεί περιστατικά και στον Ελληνικό πληθυσμό με αντίστοιχη κλινική εικόνα (14).

Το γονίδιο *ADCY5* κωδικοποιεί για την αντίστοιχη πρωτεΐνη, Adenylate Cyclase 5, που αποτελεί την βασική αδενυλική κυκλάση που μετουσιώνει ερεθίσματα που επιδρούν στους υποδοχείς ντοπαμίνης σε παραγωγή cAMP. Κατά πόσον οι μεταλλάξεις οδηγούν σε μερική απώλεια ή σε ενίσχυση της δράσης της πρωτεΐνης είναι αμφιλεγόμενο. Είναι ενδιαφέρον πάντως ότι σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί μωσαικισμός στην έκφραση της μετάλλαξης, με αποτέλεσμα πιο ήπιο φαινότυπο (13,15).

Όσον αφορά την θεραπευτική αντιμετώπιση, η κλοναζεπάμη έχει δώσει τα πιο θετικά αποτελέσματα. Πρέπει να τονιστεί ότι και αυτή η κατάσταση έχει την τάση της καλύτερευσης στην ενήλικη ζωή, επομένως μπορεί να μην απαιτηθεί χρόνια θεραπεία (13).

Συμπέρασμα

Οι γενετικές Παροξυσμικές Υπερκινησίες αποτελούν μια δύσκολη διαγνωσική κλινική οντότητα, ειδικά όταν δεν υπάρχει κληρονομικό ιστορικό. Μετά από αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτιών θα πρέπει ο κλινικός Νευρολόγος να τις υποψιαστεί και να διενεργήσει τον αντίστοιχο γενετικό έλεγχο σε εξειδικευμένα κέντρα. Ο ρόλος του Νευρολόγου ενηλίκων μπορεί να είναι η λεπτομερής εξέταση και λήψη ιστορικού των γονιών ενός πάσχοντα, με την γνώση ότι τα συμπτώματα και σημεία στην ενήλικη ζωή μπορεί να είναι πολύ αβηχηρά. Σε ενηλίκους που εμφανίζονται αδιάγνωστοι στον κλινικό Νευρολόγο με αντίστοιχη συμπτωματολογία πρέπει να διερευνηθεί από το ιστορικό κατά πόσον η κατάσταση είχε έναρξη στην παιδική ηλικία, κάτι που θα ενισχύσει ιδιαίτερα την υποψία ότι πρόκειται για γενετικώς καθορισμένη παροξυσμική υπερκινησία. Η ακριβής κλινική και μοριακή διάγνωση των ασθενών μπορεί να θέσει τις βάσεις για μελλοντικές στοχευμένες θεραπείες.

Βιβλιογραφία

1. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol* 1995 Oct;38: 571-9.
2. Sohn YH, Lee PH. Paroxysmal choreodystonic disorders. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 100. 2011. pp. 367-73
3. Gardiner AR, Jaffer F, Dale RC, Labrum R, Erro R, Meyer E, Xiromerisiou G, Stamelou M, Walker M, Kullmann D, Warner T, Jarman P, Hanna M, Kurian MA, Bhatia KP, Houlden H. The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias. *Brain*. 2015 Dec;138(Pt 12):3567-80.

4. Erro R, Sheerin UM, Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias revisited: a review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Mov Disord*. 2014 Aug;29(9):1108-16.
5. Erro R, Bhatia KP, Espay AJ, Striano P. The epileptic and nonepileptic spectrum of paroxysmal dyskinesias: Channelopathies, synaptopathies, and transportopathies. *Mov Disord*. 2017 Mar;32(3):310-318.
6. Pons R, Cuenca-León E, Miravet E, Pons M, Xaidara A, Youroukos S, Macaya A. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia due to a PNKD recurrent mutation: report of two Southern European families. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Jan;16(1):86-9.
7. Bozi M, Bhatia KP. Paroxysmal exercise-induced dystonia as a presenting feature of young-onset Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003 Dec;18(12):1545-7.
8. Pearson TS, Akman C, Hinton VJ, Engelstad K, De Vivo DC. *Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS)*. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Apr;13(4):342.
9. Pons R, Collins A, Rotstein M, Engelstad K, De Vivo DC. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. *Mov Disord*. 2010 Feb 15;25(3):275-81.
10. Pearson TS, Pons R, Engelstad K, Kane SA, Goldberg ME, De Vivo DC. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology*. 2017 Mar 24. [Epub ahead of print].
11. Chen YZ, Matsushita MM, Robertson P, Rieder M, Girirajan S, Antonacci F, Lipe H, Eichler EE, Nickerson DA, Bird TD, Raskind WH. Autosomal dominant familial dyskinesia and facial myokymia: single exome sequencing identifies a mutation in adenylyl cyclase 5. *Arch Neurol*. 2012 May;69(5):630-635.
12. Chang FC, Westenberger A, Dale RC, Smith M, Pall HS, Perez-Dueñas B, Grattan-Smith P, Ouvrier RA, Mahant N, Hanna BC, Hunter M, Lawson JA, Max C, Sachdev R, Meyer E, Crimmins D, Pryor D, Morris JG, Münchau A, Grozeva D, Carss KJ, Raymond L, Kurian MA, Klein C, Fung VS. Phenotypic insights into ADCY5-associated disease. *Mov Disord*. 2016 Jul;31(7):1033-40.
13. Chen YZ, Friedman JR, Chen DH, Chan GC, Bloss CS, Hisama FM, Topol SE, Carson AR, Pham PH, Bonkowski ES, Scott ER, Lee JK, Zhang G, Oliveira G, Xu J, Scott-Van Zeeland AA, Chen Q, Levy S, Topol EJ, Storm D, Swanson PD, Bird TD, Schork NJ, Raskind WH, Torkamani A. Gain-of-function ADCY5 mutations in familial dyskinesia with facial myokymia. *Ann Neurol*. 2014 Apr;75(4):542-9.
14. Carecchio M, Mencacci NE, Iodice A, Pons R, Panteghini C, Zorzi G, Zibordi F, Bonakis A, Dinopoulos A, Jankovic J, Stefanis L, Bhatia KP, Monti V, R'Bibo L, Veneziano L, Garavaglia B, Fusco C, Wood N, Stamelou M, Nardocci N. ADCY5-related movement disorders: frequency, disease course and phenotypic variability in a cohort of paediatric patients. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2017, in press
15. Chen DH, Méneret A, Friedman JR, Korvatska O, Gad A, Bonkowski ES, Stessman HA, Doummar D, Mignot C, Anheim M, Bernes S, Davis MY, Damon-Perrière N, Degos B, Grabli D, Gras D, Hisama FM, Mackenzie KM, Swanson PD, Tranchant C, Vidailhet M, Winesett S, Trouillard O, Amendola LM, Dorschner MO, Weiss M, Eichler EE, Torkamani A, Roze E, Bird TD, Raskind WH. ADCY5-related dyskinesia: Broader spectrum and genotype-phenotype correlations. *Neurology*. 2015 Dec 8;85(23):2026-35.

δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικ
νεα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2017

- ❖ **20 Ιανουαρίου 2018: 9^ο Σχολείο ΕΝΕ. «Ενδαγγειακή Αντιμετώπιση των Οξείων Ισχαιμικών Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων σε Έδαφος Απόφραξης Μεγάλων Αγγείων», Αθήνα**
- ❖ **24 Φεβρουαρίου 2018: 35^ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο ΕΝΕ «Διαταραχές Όρασης», Θεσσαλονίκη**
- ❖ **5-18 March 2018: Advances in Alzheimer's and Parkinson's Therapies an AAT-AD/PD Focus Meeting, Torino, Italy**
- ❖ **22-25 March 2018: The 12th World Congress on Controversies in Neurology (CONy) Warsaw, Poland**
- ❖ **31 Μαρτίου 2018: 36^ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο ΕΝΕ «Αταξία», Αθήνα**
- ❖ **11-13 Απριλίου 2018: 27th European Stroke Conference 2018, Athens, Greece**
- ❖ **20-21 April 2018: 50 Years MEG, The International and European Societies of Magnetoencephalography, Poros, Greece**
- ❖ **21-27 April 2018: AAN 2018 Annual Meeting, Los Angeles**
- ❖ **16-18 May 2018: 4th European Stroke Organization Conference, Gothenburg, Sweden**
- ❖ **31 Μαΐου - 3 Ιουνίου Κέρκυρα: 29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Κέρκυρα**
- ❖ **June 16-19, 2018: 4th Congress of the European Academy of Neurology, Lisbon**