

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. Βαδικόλλης
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ
Μέλη: Κ. Βουμβουράκης
Κ. Κυθιντρέας
Ν. Τριανταφύλλου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ν. Γρηγοριάδης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΤΕΥΧΟΥΣ

Επιμέλεια: Λ. Στεφανής,
Σ. Μποστταντζοπούλου,
Σ. Κονισιώτης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Βαδικόλλης - Γ. Τσιβγούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Σντροφοιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Σντροφοιού

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, Χαμόμυλο 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

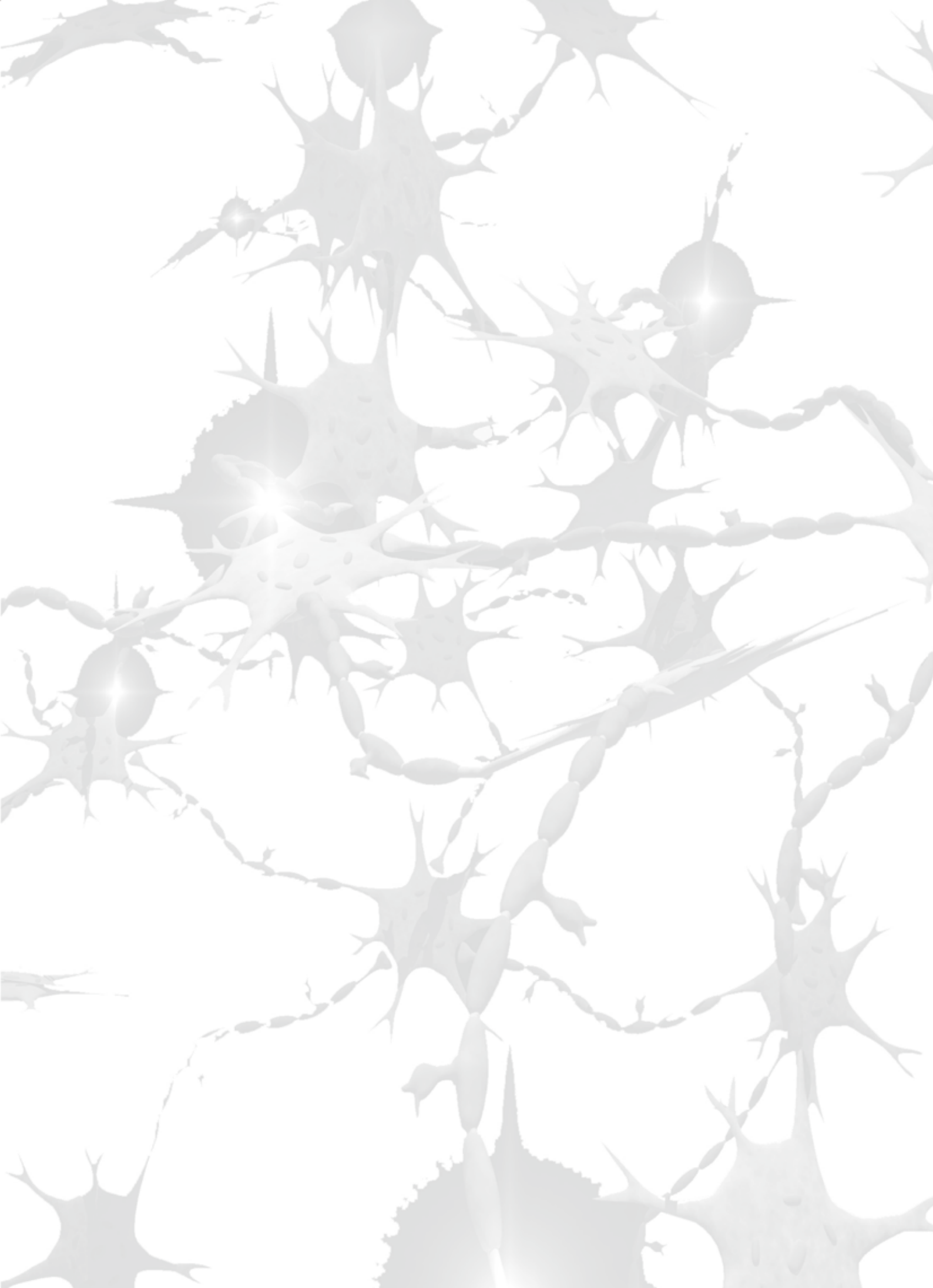
Τόμος 27, Τεύχος 2, Μάρτιος - Απρίλιος 2018

Περιεχόμενα

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

- ▲ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΑ ΑΤΥΠΑ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ
Σταμέλλου Μ. 6
- ▲ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΤΡΟΜΟΥ
Μπόζη Μ. 10
- ▲ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ HUNTINGTON
Στάθης Π. 12
- ▲ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΝΟΣΟ NIEMANN - RICK ΤΥΠΟΥ C
Μποστταντζοπούλου Σ., Κατσαρού Ζ. 16
- ▲ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΠΑΤΟΦΑΚΟΕΙΔΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ - ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ WILSON
Μποστταντζοπούλου Σ., Κατσαρού Ζ. 18
- ▲ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΔΥΣΤΟΝΙΑΣ
Σπανάκη Κ. 21
- ▲ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΨΙΜΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ
Κονισιώτης Σ. 26
- ▲ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ
Στεφανής Λ. 27

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. Triantafillou

EDITOR IN CHIEF

N. Grigoriadis

GUEST EDITORS

Guest Editor: L. Stefanis,
S. Bostantjopoulou,
S. Konitsiotis

EDITORS

K. Vadikolias - G. Tsivgoulis

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 27:2 March - April 2018

Contents

THERAPEUTIC PROTOCOLS FOR THE MOVEMENTS DISORDERS

- ▲ THERAPEUTIC PROTOCOL FOR ATYPICAL PARKINSONIAN SYNDROMES
Stamelou M. 6
- ▲ THERAPEUTIC PROTOCOL FOR PHARMACEUTICAL MANAGEMENT OF IDIOPATHIC TREMOR
Bozi M. 10
- ▲ THERAPEUTIC PROTOCOL FOR THE MANAGEMENT OF HUNTINGTON' DISEASE
Stathis P. 12
- ▲ THERAPEUTIC PROTOCOL FOR NIEMANN-PICK TYPE C
Bostantjopoulou S., Katsarou Z. 16
- ▲ THERAPEUTIC PROTOCOL FOR HEPATOLENTICULAR DEGENERATION - WILSON'S DISEASE
Bostantjopoulou S., Katsarou Z. 18
- ▲ THERAPEUTIC PROTOCOL OF DYSTONIA
Spanaki K. 21
- ▲ TREATMENT OF TARDIVE SYNDROMES
Konitsiotis S. 26
- ▲ DIAGNOSTIC PROTOCOL FOR PARKINSON'S DISEASE
Stefanis L. 27

NEWS

Θέση του ΔΣ της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

«Θεματικά Τεύχη - Κατευθυντήριες Οδηγίες: πρόσκληση συμμετοχής -2»

Σε συνέχεια δημοσίευσης κατευθυντηρίων οδηγιών στο παρόν τεύχος δημοσιεύεται η δουλειά της ομάδας εργασίας μελών του Κλάδου Κινητικών Διαταραχών στα διαγνωστικά και θεραπευτικά πρωτόκολλα των νόσων που αποτελούν αντικείμενο του Κλάδου. Η Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία, ως επιστημονική εταιρεία ειδικότητας, έχει προχωρήσει ήδη στη δημοσίευση κατευθυντηρίων οδηγιών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων, σύμφωνα με το ΦΕΚ 64/2014 και σε τακτικά διαστήματα ακολουθεί και επικαιροποίησή τους με δημοσίευση στην ιστοσελίδα. Στα Πανελλήνια Συνέδρια καθιερώθηκαν σχετικές συναντήσεις συζήτησης.

Στο σημείο αυτό επαναλαμβάνεται, όπως σε κάθε τεύχος στο οποίο δημοσιεύονται κατευθυντήριες οδηγίες, το ότι η θέση του ΔΣ της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας ότι οι οδηγίες και τα πρωτόκολλα παρέχονται από τους επιστημονικούς φορείς κυρίως ως «εκπαιδευτικά εργαλεία», «educational tools». Αυτή η θέση είναι σε συμφωνία με σχετικό εισαγωγικό σημείωμα και της American Academy of Neurology (www.aan.com/guidelines) καθώς είναι κοινά αποδεκτό ότι οι οδηγίες «αδυνατίζουν» με την πρόοδο του χρόνου καθώς δημοσιεύονται νέες μελέτες. Συνεπώς, οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν υποκαθιστούν την ελευθερία κρίσης και διαχείρισης από τον θεράποντα ιατρό.

Στην προσπάθεια να υπάρχει η μεγαλύτερη δυνατή συναίνεση και συμφωνία ειδικών στο χώρο, καλούμε και σε αυτό το θέμα, όλους τους συναδέλφους νευρολόγους να αποστείλουν σχόλια - τοποθετήσεις - σημείωμα προς την σύνταξη για σημεία που τυχόν εντοπίσουν και τα οποία χρήζουν συζήτησης. Οι παρατηρήσεις αυτές επί των οδηγιών θα διαβιβαστούν στους συγγραφείς για συζήτηση, πριν την οριστικοποίησή τους, την ανάρτηση και την αποστολή τους στους αρμόδιους φορείς. Θα παρακαλούσαμε κάθε σχόλιο να αποσταλεί με e-mail στην γραμματεία της ΕΝΕ το αργότερο ένα μήνα μετά την έντυπη κυκλοφορία του τεύχους.

Κλείνοντας, ευχαριστούμε θερμά την τριμελή επιτροπή του Κλάδου, τους Καθηγητές κ. Λ. Στεφανή και Σ. Κονιτσιώτη και την Καθηγήτρια κ. Σ. Μποστατζοπούλου καθώς και τους συναδέλφους που επιμελούνται των άρθρων του τεύχους.

Εκ μέρους του Δ.Σ.

***Νικόλαος Γρηγοριάδης,
Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ, Πρόεδρος ΔΣ ΕΝΕ***

***Κωνσταντίνος Βαδικόλλιας,
Καθηγητής Νευρολογίας ΔΠΘ, Γεν Γραμματέας ΔΣ ΕΝΕ***

δραστηριότητες
συνεδριολογία
βιβλία

Θεραπευτικά Πρωτόκολλα Κινητικών Διαταραχών



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»

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΑ ΑΤΥΠΑ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Σταμέλλου Μ.

Τμήμα Πάρκινσον και Κινητικών Διαταραχών, νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ, Αθήνα, Ελλάδα
Α΄ Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο νοσοκομείο, ΕΚΠΑ, Αθήνα
Philipps University, Marburg, Germany

THERAPEUTIC PROTOCOL FOR ATYPICAL PARKINSONIAN SYNDROMES

Stamelou M.

Section of Parkinson's Disease and Movement Disorders, «Igeia» Hospital, Athens, Greece
First Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital
Philipps University, Marburg, Germany

1. Εισαγωγή

Ο όρος άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια ομάδα νευροεκφυλιστικών παθήσεων, συνήθως της μεγάλης ηλικίας, που εμφανίζονται με παρκινσονισμό, αλλά και κάποια άλλα κλινικά ευρήματα, μη συμβατά με την νόσο του Πάρκινσον. Περιλαμβάνουν κατά κανόνα την Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση (Progressive Supranuclear Palsy – PSP), την Φλοιοβασική Εκφύλιση (Corticobasal Degeneration – CBD) και την Ατροφία Πολλαπλών Συστημάτων (Multiple System Atrophy – MSA). Η PSP και η CBD ανήκουν στις 4R-ταουοπάθειες, στο κέντρο δηλαδή της παθογένειας και παθοφυσιολογίας τους βρίσκεται η πρωτεΐνη «ταυ», και θα περιγραφούν μαζί καθώς μοιράζονται πολλά κοινά όσον αφορά την παθοφυσιολογία, κλινική εικόνα και θεραπεία τους. Η MSA αποτελεί μια α-συνουκλείνοπάθεια, με εναπόθεση συσσωματωμένης α-συνουκλείνης (α-syn) στα ολιγοδενδροκύτταρα, και θα περιγραφεί ξεχωριστά.

2. Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση και Φλοιοβασική Εκφύλιση

Η Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση (Progressive Supranuclear Palsy – PSP) χαρακτηρίζεται από συμμετρικό, και με πτωχή ανταπόκριση στην ντοπαμινεργική θεραπεία παρκινσονικό σύνδρομο, πρώιμες πτώσεις κατά κανόνα προς τα πίσω, υπερπυρηνική παράλυση

των κάθετων συζυγών κινήσεων των οφθαλμών κυρίως προς τα κάτω, και μετωπιαία υποφλοιώδη άνοια (σύνδρομο Richardson). Εντούτοις, το φαινοτυπικό φάσμα της PSP αναγνωρίζεται ως πολύ ευρύτερο. Νέα κλινικά κριτήρια για την διάγνωση της PSP που περιλαμβάνουν τους διάφορους φαινοτύπους δημοσιεύτηκαν πρόσφατα [1], αλλά η οριστική διάγνωση τίθεται μόνο post mortem με βάση συγκεκριμένα παθολογο-ανατομικά κριτήρια.

Ο κλασικός φαινότυπος της Φλοιοβασικής Εκφύλισης (Corticobasal Degeneration – CBD) είναι το ηλεγόμενο φλοιοβασικό σύνδρομο (Corticobasal Syndrome – CBS), που χαρακτηρίζεται από ασύμμετρο παρκινσονισμό με πτωχή ανταπόκριση στην ντοπαμινεργική αγωγή, δυστονία, μυόκλινο και φλοιϊκά ελλείμματα όπως απραξία, αφασία, alien limb, και απώλεια φλοιϊκής αισθητικότητας. Η CBD μπορεί να εμφανιστεί και με άλλους φαινοτύπους [2] ενώ το CBS μπορεί να οφείλεται και σε άλλες νευροεκφυλιστικές νόσους.

Η αντιμετώπιση τόσο της PSP όσο και της CBD είναι δύσκολη και στηρίζεται στη χρήση κατά κανόνα αναποτελεσματικών σε βάθος χρόνου φαρμακοθεπειών και υποστηρικτικών θεραπειών, ενώ δεν υπάρχει ακόμα μια νευροπροστατευτική θεραπεία για αυτές τις παθήσεις. Τα στοιχεία δε για την αποτελεσματικότητα των θεραπειών αυτών είναι πτωχής ποιότητας και προέρχονται κυρίως από μελέτες παρατήρησης, αναφορές περιστατικών ή επιτροπές εμπειρογνομώνων.

Φαρμακευτική θεραπεία

Ντοπαμινεργικά φάρμακα

Η πτωχή ανταπόκριση στη λεβοντόπα είναι ο κανόνας για την PSP και την CBD. Μεθοδολογικά μη ικανοποιητικές μελέτες αναφέρουν ποσοστά βελτίωσης από 25 έως 38% με δόσεις λεβοντόπα σε μία δόση κατά μέσο όρο 1000 έως 1200 mg / ημέρα, βελτίωση η οποία δεν διατηρείται συνήθως για μεγάλο χρονικό διάστημα [3]. Συνοπτικά, τα υπάρχοντα στοιχεία, τα οποία επιβεβαιώνει η κλινική εμπειρία, δείχνουν ότι περίπου το 30% των ασθενών με PSP και ίσως με CBD εμφανίζουν ένα ήπιο έως μέτριο αλλήλα παροδικό ευεργετικό αποτέλεσμα από της χρήση της λεβοντόπα σε υψηλές δόσεις, κυρίως σε ό,τι αφορά την βραδυκινησία, δυσκαμψία και την συχνότητα των πτώσεων.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την αναγκαιότητα διακοπής της αγωγής με λεβοντόπα/καρβιντόπα ή βενζεραζίδη, σε περίπτωση μη εξακριβωμένης βελτίωσης. Εξαιρετικά σπάνια οι ασθενείς με PSP ή CBD θα αναπτύξουν υπερκινησίες ή άλλες παρενέργειες σχετιζόμενες με την μακροχρόνια λήψη της λεβοντόπα: κατά κανόνα οι υψηλές δόσεις του φαρμάκου είναι γενικά καλά ανεκτές. Επιπλέον, δεν υπάρχει καμία ένδειξη για την συγχορήγηση λεβοντοπα/καρβιντόπα ή βενζεραζίδης και εντακαπόνης (catecholo-o-methyltransferase COMT- αναστολέας).

Σύσταση: Συστήνεται η χορήγηση λεβοντόπα με καρβιντόπα ή βενζεραζίδη και η σταδιακή αύξηση της δόσης έως και 1000 mg/ημέρα για την αντιμετώπιση του παρκινσονισμού.

Καμία ελεγχόμενη μελέτη δεν έχει αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της ντοπαμινεργικών αγωνιστών (πραμιπεξόλη, ροτιγκοτίνη, ροπινιρόλη), αλλά είναι γενικά αποδεκτό ότι δεν βοηθούν και ως εκ τούτου ο χρήση τους δεν μπορεί να συστηθεί [3]. Αναστολείς της μονο-αμινοξειδάσης (MAO) -B (π.χ. σελεγιλίνη, ρασαγιλίνη) επίσης, δεν βοηθούν [3].

Ο NMDA-ανταγωνιστής αμανταδίνη έχει αναφερθεί ότι ίσως βοηθάει σε κάποιες περιπτώσεις [3]. Μη ελεγχόμενες μελέτες αναφέρουν δόσεις μέχρι και 600 mg/ημέρα, στην κλινική πράξη όμως η δόση σπανίως υπερβαίνει τα 400 mg/ημέρα, είτε λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας, είτε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ευερεθιστότητα ή διέγερση. Η αναμενόμενη βελτίωση αφορά και πάλι τον παρκινσονισμό.

Σύσταση: Συστήνεται η χορήγηση αμανταδίνης έως και 400 mg/ημέρα, με σταδιακή αύξηση της δόσης και εφόσον είναι καλά ανεκτή, για την αντιμετώπιση του παρκινσονισμού.

Άλλες από του στόματος φαρμακευτικές ουσίες

Φάρμακα που στοχεύουν στην υποκατάσταση άλλων νευροδιαβιβαστών όπως σεροτονινεργικά, νοραδρενεργικά και χολινεργικά (αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης) δεν είναι αποτελεσματι-

κά [4], ενώ μελέτες με δονεπεζίλη και ριβαστιγμίνη διεκόπησαν, καθώς οδήγησαν σε επιδείνωση της κινητικότητας [4].

Σύσταση: Η δονεπεζίλη και η ριβαστιγμίνη δεν συστήνονται για την αντιμετώπιση της άνοιας στα πλαίσια της PSP/CBD.

Η ζολιπιδέμη και η γκαμπαπεντίνη έχουν δοκιμαστεί σε διπλές τυφλές μελέτες, αλλά σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών και παρόλο που έδειξαν κάποια θετικά αποτελέσματα, ο μικρός αριθμός των ασθενών στις μελέτες αυτές δεν επιτρέπει την σύσταση για τη χρήση αυτών των θεραπειών σε ασθενείς με PSP / CBD. Η κλιναζεπάμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του μυόκλονου στα πλαίσια του CBS, μέχρι και 2 mg/ημέρα με σταδιακή αύξηση.

Επεμβατικές θεραπείες

Αλλαντική τοξίνη

Οι ενδομυϊκές ενέσεις αλλαντικής τοξίνης θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες σε ορισμένους ασθενείς, ιδιαίτερα σε εκείνους που αντιμετωπίζουν βλεφαρόσπασμο, σιελορροια, αυχενική δυστονία ή δυστονία στα άκρα [4]. Ωστόσο, μόνο μεμονωμένες και μη ελεγχόμενες μελέτες έχουν δημοσιευτεί και συνεπώς η χρήση της αλλαντικής τοξίνης είναι off label. Η θεραπεία αυτή πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβανομένου υπόψη του κινδύνου επιδείνωσης της δυσφαγίας και οι ενέσεις πρέπει να διενεργούνται από νευρολόγους με σχετική εκπαίδευση.

Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (deep brain stimulation – DBS) στο PSP έχει αναφερθεί μόνο σε μεμονωμένες περιπτώσεις, και έχει οδηγήσει σε επιδείνωση των συμπτωμάτων και ως εκ τούτου δεν συστήνεται [4].

Υποστηρικτικές θεραπείες

Φυσιοθεραπεία, εργοθεραπεία, λογοθεραπεία

Φυσιοθεραπεία για την ενίσχυση της μυϊκής ισχύος, της ισορροπίας, της στάσης, του συντονισμού και της κινητικότητας και για την πρόληψη των πτώσεων συστήνεται να διενεργείται σε όλη την διάρκεια της νόσου, και να ξεκινά όσο το δυνατόν νωρίτερα.

Ομοίως, η λογοθεραπεία θα πρέπει να γίνεται συστηματικά για την δυσαρθρία και/ή δυσφαγία. Η στενή παρακολούθηση της δυσφαγίας είναι απαραίτητη για την πρόληψη της εισρόφησης και για τη διατήρηση της κατάλληλης στοματικής διατροφής και ενός καλού βάρους [4]. Μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση δεν βρήκε στοιχεία που να δείχνουν βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με προχωρημένη άνοια που υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική γαστροστομία (PEG) για την δυσφαγία, ενώ δεν έχουν διεξαχθεί

αντίστοιχες μελέτες για την επιβίωση μετά από PEG σε CBD ή PSP [4].

3. Ατροφία Πολλαπλών Συστημάτων

Η Ατροφία Πολλαπλών Συστημάτων (Multiple System Atrophy – MSA) χαρακτηρίζεται από έναν συνδυασμό διαταραχής τους αυτόνομου νευρικού συστήματος, παρκινσονισμού, ή/και παρεγκεφαλιδικής συνδρομής [5]. Ανάλογα με το εάν το κυρίαρχο σύνδρομο είναι εκείνο του παρκινσονισμού ή της παρεγκεφαλιδικής δυσλειτουργίας, οι ασθενείς διαιρούνται περαιτέρω σε υποτύπους MSA-P (MSA-parkinsonism) και MSA-C (MSA-cerebellar), αντίστοιχως.

Δεν υπάρχει αποτελεσματική συμπτωματική ή νευροπροστατευτική θεραπεία για την MSA. Τα υπάρχοντα δεδομένα και οι συστάσεις δεν προέρχονται από έγκυρες κλινικές μελέτες αλλήλ κυρίως από μελέτες παρατήρησης, αναφορές περιστατικών ή επιτροπών εμπειρογνομώνων. Εξάιρεση αποτελούν οι μελέτες σχετικά με τη νευρογενή ορθοστατική υπόταση [5].

Φαρμακευτική Θεραπεία

Ντοπαμινεργικά φάρμακα για την αντιμετώπιση του παρκινσονισμού

Ο παρκινσονισμός στην MSA αντιμετωπίζεται εν μέρει με ντοπαμινεργικά φάρμακα, εκ των οποίων η λεβοντόπα/καρβιντόπα ή βενζεραζίδη είναι το αποτελεσματικότερο, σε ένα ποσοστό έως 40% των ασθενών, σε δόσεις έως και 1000 mg/ημέρα. Είναι σημαντικό ότι η λεβοντόπα πρέπει να αυξηθεί σταδιακά και πολύ προσεκτικά καθώς υπάρχει ο κίνδυνος της επιδείνωσης της ορθοστατικής υπότασης που μπορεί να έχουν οι ασθενείς με MSA στα πλαίσια της νόσου. Επώδυνες υπερκίνησιες κυρίως στο πρόσωπο είναι πιθανό να συμβούν και να είναι αρκετά δυσάρεστες για τους ασθενείς, επιπλέον αποτελούν και «red flag» θέτοντας υποψία για την διάγνωση της νόσου. Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές, πραμιπεξόλη, ροπινιρόλη και ροτιγκοτίνη, είναι λιγότερο αποτελεσματικοί και ανεκτοί από την λεβοντόπα, σε κάθε περίπτωση πάντως κατά γενική ομολογία πιο αποτελεσματικοί από ό,τι στην PSP/CBD. Η αμανταδίνη ομοίως με την PSP/CBD μπορεί να είναι αποτελεσματική, σε δόσεις έως και 400mg/ημέρα [5].

Η παρεγκεφαλιδική συνδρομή σε ασθενείς με MSA δεν ανταποκρίνεται σε κανένα συμπτωματικό φάρμακο έως τώρα, συμπεριλαμβανομένης της αμανταδίνης, γκαμπαπεντίνης, τανδοσιπρόνης.

Σύσταση: Ως εκ τούτου, συστήνεται η δοκιμή με υψηλές δόσεις λεβοντόπα με καρβιντόπα ή βενζεραζίδη (έως και 1000 mg/ημέρα) για την αντιμετώπιση του παρκινσονισμού. Η δόση θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά και προσεκτικά λόγω της πιθανής επιδείνωσης της ορθοστατικής υπότασης, αλλήλ και εμφάνισης επώδυνων υπερκινήσεων. Μπορεί επικουρικά

να χρησιμοποιηθούν και ντοπαμινεργικοί αγωνιστές, εάν υπάρχει κάποια ανταπόκριση στην λεβοντόπα.

Σύσταση: Ομοίως συστήνεται μια προσπάθεια θεραπείας με αμανταδίνη έως 400 mg/ημέρα εάν είναι καλά ανεκτή χωρίς παρενέργειες, για την αντιμετώπιση του παρκινσονισμού.

Αντιχολινεργικά και άλλα φάρμακα για τα ουρογεννητικά συμπτώματα

Τα αντιχολινεργικά φάρμακα μειώνουν την υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός της κύστης και την δυσσυνέργεια μεταξύ του εξωστήρα και του σφιγκτήρα της κύστης. Αντιχολινεργικά που περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μπορεί να προκαλέσουν παρενέργειες, κυρίως νευροψυχιατρικές. Το χλωριούχο τρσπριουμ (trospium chloride) (2-3×10 to 15mg/ημέρα) ή τολδεροδίνη (tolterodine) (2×2mg/ημέρα) φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικά με την οξυβουτυνίνη (oxybutynin) (2-3×2,5-5 mg) στη θεραπεία της υπερδραστηριότητας του εξωστήρα μυ της κύστης και πιθανώς με καλύτερο προφίλ ασφάλειας, συγκεκριμένα όσον αφορά τις νευροψυχιατρικές παρενέργειες αλλήλ και την αύξηση του υπολειπόμενου όγκου ούρων [6]. Ο τακτικός διαλείπων καθετηριασμός μπορεί να είναι απαραίτητος στην πορεία της νόσου, λόγω αυξημένου υπολειπόμενου όγκου ούρων, κυρίως όταν αυτός υπερβαίνει τα 100 mL. Στην πορεία της νόσου είναι πιθανό να χρειαστεί μόνιμος διαδερμικός υπερηβικός καθετηριασμός.

Οι cGMP-ειδικοί αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5, όπως η σιλδεναφίλη, μπορούν να ανακουφίσουν τη στυτική δυσλειτουργία σε ασθενείς με MSA, αλλήλ η χρήση αυτών των σκευασμάτων μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της ορθοστατικής υπότασης [5,6].

Σύσταση: Συστήνεται η χρήση αντιχολινεργικών και cGMP-ειδικών αναστολέων φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 για την αντιμετώπιση των ουρογεννητικών συμπτωμάτων (όπως αναγράφεται παραπάνω), ωστόσο συστήνεται η στενή παρακολούθηση των παρενεργειών αυτών των αγωγών και η αργή αύξηση της δόσης τους.

Αδρενεργικά και άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της ορθοστατικής υπότασης

Η μιδοδρίνη (midodrin) είναι α1-αδρενεργικός αγωνιστής, και έχει μελετηθεί σε πολλές ελεγχόμενες μελέτες, με αρκετά θετικά αποτελέσματα, σε δόσεις 3×5-10 mg/ημέρα [5]. Παρόλο που η φρουδροκορτιζόνη δεν έχει ποτέ δοκιμαστεί σε ασθενείς με MSA σε μια ελεγχόμενη μελέτη, είναι κοινώς αποδεκτό από την κλινική πράξη ότι βελτιώνει τα συμπτώματα της ορθοστατικής υπότασης και η χρήση της συστήνεται, σε δόσεις 1-3×0,1 mg/ημέρα. Και πάλι θα πρέπει να ελέγχονται στενά οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, και κυρίως το πρόβλημα της αύξησης της πίεσης ειδικά

σε ασθενείς που είναι υπερτασικοί και λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή.

Η συμπαθητική δραστηριότητα μπορεί να διεγερθεί με θεραπεία με τον αναστολέα ακετυλοχολινεστεράσης πυριδοστιγμίνη, η οποία παρέχει μέτρια μείωση της πτώσης της ορθοστατικής πίεσης του αίματος. Μια νυκτερινή δόση της αντι-διουρητικής δεσμοπρεσσίνης μειώνει τη νυκτουρία και βελτιώνει την ανεκτική στάση νωρίς το πρωί. Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση αργά το απόγευμα ή το βράδυ, έτσι ώστε να αποφευχθεί η υπερβολική αύξηση της πίεσης του αίματος τη νύχτα όταν ο ασθενής ξαπλώνει στο κρεβάτι.

Επεμβατικές Θεραπείες

Αθλητική τοξίνη

Ομοίως με την PSP και CBD, οι ενδομυϊκές ενέσεις αθλητικής τοξίνης θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες όταν υπάρχει σιελορροια, αυχενική δυστονία (συνήθως προσθιόκρανο στους MSA) ή δυστονία στα άκρα [5]. Πάντα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος της επιδείνωσης της δυσφαγίας, και οι ενέσεις πρέπει να διενεργούνται από νευρολόγους με σχετική εκπαίδευση.

Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (deep brain stimulation – DBS) στο MSA έχει αναφερθεί μόνο σε μεμονωμένες περιπτώσεις, και έχει οδηγήσει κατά κανόνα σε επιδείνωση των συμπτωμάτων και ως εκ τούτου δεν συστήνεται.

Υποστηρικτικές Θεραπείες

Συντηρητικά μέτρα αντιμετώπισης της ορθοστατικής υπότασης

Πέραν της φαρμακευτικής αγωγής είναι σημαντικό οι ασθενείς με MSA να ενημερώνονται για τα μη φαρμακευτικά μέτρα αντιμετώπισης της ορθοστατικής υπότασης. Θα πρέπει να αποφεύγονται τα μεγάλα γεύματα και οι ασθενείς να ακολουθούν μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι και να εξασφαλίζουν επαρκή –αλλά όχι υπερβολική– πρόσληψη υγρών: πολλές αναφορές έδειξαν ότι η πρόσληψη νερού αυξάνει σημαντικά την πίεση του αίματος σε ασθενείς με ορθοστατική υπόταση. Η φλεβική συμπίεση με τη χρήση κάλτσων και κοιλιακών συνδετικών μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη. Η νυκτερινή κλίση της κεφαλής σε γωνία 30° μπορεί να μειώσει την ύπτια πίεση. Ως συνέπεια αυτής της επέμβασης, ο ενδοαγγειακός όγκος νωρίς το πρωί αυξάνεται και τα συμπτώματα της ορθοστατικής υπότασης νωρίς το πρωί ανακουφίζονται.

Φυσιοθεραπεία, εργοθεραπεία, λογοθεραπεία

Φυσιοθεραπεία κυρίως για την πρόληψη των πτώσεων συστήνεται να διενεργείται σε όλη την διάρκεια της νόσου, και να ξεκινά όσο το δυνατόν νωρίτερα.

Λογοθεραπεία θα πρέπει να γίνεται συστηματικά για την δυσαρθρία και/ή δυσφαγία. Η στενή παρακολούθηση της δυσφαγίας είναι απαραίτητη για την πρόληψη της εισρόφησης και για τη διατήρηση της κατάλληλης στοματικής διατροφής και ενός καλού βάρους [5]. Είναι άγνωστο βιβλιογραφικά εάν η διενέργεια PEG σε αυτούς τους ασθενείς επιμκύνει το προσδόκιμο επιβίωσης [8], παρόλα αυτά συστήνεται σε προχωρημένη νόσο.

Μη επεμβατικά μέσα για την αντιμετώπιση των διαταραχών της αναπνοής

CPAP (Continuous positive airway pressure) ή BIPAP (biphasic positive airway pressure), μπορεί να απαιτείται για την αντιμετώπιση του νυκτερινού εισπνευστικού stridor ή της υπνικής άπνοιας, μετά πάντα από διεξοδική εκτίμηση με μελέτη ύπνου. Τραχειοστομία μπορεί να απαιτηθεί, αλλά δεν μπορεί να ελιττώσει την πιθανότητα αιφνίδιου θανάτου στους ασθενείς με MSA [7].

4. Βιβλιογραφία

1. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*. 2017 Jun;32(6):853-864.
2. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013 Jan 29;80(5):496-503.
3. Stamelou M, Höglinger G. A Review of Treatment Options for Progressive Supranuclear Palsy. *CNS Drugs*. 2016 Jul;30(7):629-36.
4. Lamb R, Rohrer JD, Lees AJ, Morris HR. Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: Pathophysiology and Treatment Options. *Curr Treat Options Neurol*. 2016 Sep;18(9):42.
5. Krismer F, Wenning GK. Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder. *Nat Rev Neurol*. 2017 Apr;13(4):232-243.
6. Ogawa T, Sakakibara R, Kuno S, Ishizuka O, Kitta T, Yoshimura N. Prevalence and treatment of LUTS in patients with Parkinson disease or multiple system atrophy. *Nat Rev Urol*. 2017 Feb;14(2):79-89.
7. Videnovic A. Management of sleep disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2017 May;32(5):659-668.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΤΡΟΜΟΥ

Μπόζη Μ.

Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αθηνών

THERAPEUTIC PROTOCOL FOR PHARMACEUTICAL MANAGEMENT OF IDIOPATHIC TREMOR

Bozi M.

Athens Psychiatric Hospital

Ο Ιδιοπαθής Τρόμος είναι η συχνότερη τρομώδης διαταραχή. Πρόκειται για τρόμο ενεργείας (θέσης και κίνησης) που αφορά και στα δύο άνω άκρα, μπορεί όμως να περιλαμβάνει και το κεφάλι, τη φωνή και πολύ πιο σπάνια και τα κάτω άκρα. Συχνά, αλλά όχι πάντα, υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό. Ο Ιδιοπαθής Τρόμος μπορεί να παραμένει ήπιος στην πορεία του χρόνου και να μην επηρεάζει την καθημερινότητα του ατόμου, ή να παρουσιάζει προοδευτική επιδείνωση με αποτέλεσμα να επηρεάζει τη λειτουργικότητα και τις καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου (π.χ. γράψιμο, φαγητό) σε βαθμό ώστε να χρειάζεται θεραπευτική αντιμετώπιση.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΤΡΟΜΟΥ

Η απόφαση για την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής αφορά τον ίδιο τον ασθενή και εξαρτάται από την βαρύτητα του τρόμου, τη λειτουργική ανικανότητα που προκαλεί και από το βαθμό που επηρεάζει την ποιότητα της ζωής του. Τα φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούμε για τον Ιδιοπαθή Τρόμο δρουν μόνο συμπτωματικά βελτιώνοντας τον τρόπο, καθώς δεν είναι ακόμη γνωστή η ακριβής παθοφυσιολογία της πάθησης αυτής, γεγονός που θα οδηγούσε σε ουσιαστική θεραπεία της.

Οι περισσότεροι ασθενείς με Ιδιοπαθή Τρόμο μπορούν να καταταχθούν θεραπευτικά στις παρακάτω κατηγορίες:

A) Ασθενείς με ήπιο τρόπο χωρίς λειτουργική έκπτωση που δεν χρειάζονται θεραπεία.

B) Ασθενείς με ήπιο ή μέτριο τρόπο που επηρεάζει τη ζωή τους μόνο σε ορισμένες συνθήκες (π.χ. συνθήκες στρες ή ομιλία σε κοινό), που μπορούν να λάβουν φαρμακευτική αγωγή μόνο περιστασιακά.

Γ) Ασθενείς με έντονο τρόπο που επηρεάζει την καθημερινή λειτουργικότητά τους και χρειάζονται καθημερινή φαρμακευτική θεραπεία.

Δ) Ασθενείς με έντονο, επίμονο τρόπο παρά την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή, που θα χρειαστούν εναλλακτικούς τρόπους θεραπείας (ενέσεις με Αλλαντική Τοξίνη ή κάποια χειρουργική θεραπεία π.χ. θαλαμοτομή ή εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση).

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπευτική αντιμετώπιση του Ιδιοπαθούς Τρόμου επιλέγονται με βάση την αποτελεσματικότητά τους, το προφίλ των παρενεργειών τους και τις συνοδές παθήσεις του ασθενούς. Ανάλογα με την αποτελεσματικότητά τους σε Κλινικές μελέτες, διακρίνονται σε πρώτης, δεύτερης και τρίτης επιλογής. Πρώτης επιλογής είναι τα φάρμακα με τη μεγαλύτερη αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και αυτά είναι η προπρανολόλη και η πριμιδόνη. Δυστυχώς όμως, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών (30-50%) δε θα απαντήσουν θεραπευτικά σε αυτά ή θα εμφανίσουν παρενέργειες. Σε αυτή την περίπτωση, χρησιμοποιούνται τα φάρμακα β' και στη συνέχεια γ' επιλογής. Είναι συνεπώς συχνά φαινόμενα κατά την φαρμακευτική αντιμετώπιση του Ιδιοπαθούς Τρόμου η αλληλαγωγή από ένα φάρμακο σε άλλο, ή ο συνδυασμός δύο ή ακόμη και περισσότερων φαρμάκων με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΤΡΟΜΟΥ

ΦΑΡΜΑΚΑ Α΄ ΕΠΙΛΟΓΗΣ	Προπανολόλη (10-320mg/ημέρα, σε 1-3 δόσεις) Πριμιδόνη (25-750mg/ημέρα, σε 1-3 δόσεις)
ΦΑΡΜΑΚΑ Β΄ ΕΠΙΛΟΓΗΣ	Τοπιραμάτη (50-325mg/ημέρα, σε 2 δόσεις) Γκαμπαπεντίνη (300-1800mg/ημέρα, σε 1-3 δόσεις) Πρεγκαμπαλίνη (50-600mg/ημέρα, σε 2 δόσεις) Αλπραζολάμη (0.125-3mg/ημέρα, σε 1-3 δόσεις) Ατενολόλη (50-150mg/ημέρα, σε 1-2 δόσεις) Μετοπρολόλη (100-300mg/ημέρα, σε 2 δόσεις) Σοταλόλη (75-200mg/ημέρα, σε 2 δόσεις)
ΦΑΡΜΑΚΑ Γ΄ ΕΠΙΛΟΓΗΣ	Κλοναζεπάμη (0.5-6mg/ημέρα, σε 1-3 δόσεις) Ναδολόλη (120-240mg/ημέρα, 1 δόση) Νιμοδιπίνη (30-120mg/ημέρα, σε 3 δόσεις) Κλοζαπίνη (25-75mg/ημέρα, σε 2 δόσεις) Αθλητική Τοξίνη (ΒΤ, κυρίως για τον τρόπο κεφαλής και της φωνής)

Γενικά, οι β-αναστολείς πηλη της προπανολόλης (ατενολόλη, μετοπρολόλη), είναι κατώτεροι της πρώτης όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα, αποτελούν όμως εναλλακτική λύση όταν υπάρχει κίνδυνος βρογχόσπασμου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zesiewicz TA et al. 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.
2. Rajput AH, Rajput A. Medical treatment of essential tremor. *J Cent Nerv Syst Dis* 2014;6:29-39.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ HUNTINGTON

Στάθης Π.

Νοσοκομείο Mediterraneo, Γλυφάδα

THERAPEUTIC PROTOCOL FOR THE MANAGEMENT OF HUNTINGTON' DISEASE

Stathis P.

Mediterraneo Hospital, Glifada

Η νόσος του Huntington (Huntington's Disease-HD) είναι μία αυτοσωματική επικρατητική κληρονομική νευροεκφυλιστική νόσος η οποία προκύπτει από την επέκταση των επαναλήψεων ενός τρινουκλεοτιδίου (CAG) στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη χαυντικήν (Huntingtin HTT) και το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 4¹.

Δυστυχώς η θεραπεία παραμένει εστιασμένη στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και η κλινική εμπειρία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επιλογή θεραπείας.^{2,12} Ωστόσο, μία από τις αναδυόμενες τεχνικές σίγασης γονιδίων μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό βήμα στην αντιμετώπιση αυτής της σοβαρής νόσου.

Τα συμπτώματα της νόσου μπορούν να διακριθούν σε κινητικά, νοητικά, ψυχικά και ποικίλα άλλα, όπως οι διαταραχές του κερκάρδιου ρυθμού και του ύπνου καθώς και οι διαταραχές σωματικού βάρους^{1, 2, 5}. Προσοχή θα πρέπει να δοθεί στην νεανική μορφή της νόσου με έναρξη πριν τα 20 έτη και συμπτωματολογία η οποία συχνά διαφέρει από την τυπική των ενηλίκων^{3, 6}.

A. Κινητικά Συμπτώματα της νόσου του Huntington

1. Χορεία. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση έχει θέση εάν η χορεία προκαλεί κάποιου βαθμού δυσφορία/ ενόχληση, ή/και λειτουργική επιβάρυνση στον ασθενή (διαταραχή βάδισης, δεξιότητες κ.λπ.). Η αιφνίδια έξαρση της χορείας πιθανά να παραπέμψει σε συνοδό διαταραχή (άγχος, πόνος, λιόμωξη κ.λπ.) η ύπαρξη της οποίας πρέπει να διερευνηθεί. Εάν η ένταση της χορείας είναι μεγάλη χρειάζεται να ληφθούν προληπτικά μέτρα για την προστασία του ασθενή από τραυματισμούς.

a. Η Τετραμπεναζίνη βοηθά⁴ Βαθμός σύστασης A (Πίνακας 1), ενώ η Ριλουζόλη παρότι έχει ασθενώς υποστηριχτεί¹¹ δεν συνιστάται.^{2,12} Η χορήγηση της Τετραμπεναζίνης θα πρέπει να ξεκινά από χαμηλές δόσεις (1-2×12.5 mg) και θα πρέπει να αυξάνεται με προσοχή μέχρι τα 100mg/ημέρα. Βαθμός Σύστασης D¹¹. Σε μερικές χώρες δόσεις πάνω από 50 mg/ημέρα δεν συνιστώνται¹². Προσοχή στις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου όπως η κατάθλιψη και ο παρκινσονισμός, δεδομένου ότι αμφότερα συναντώνται στην Huntington.

Πίνακας 1. Βαθμοί εγκυρότητας των οδηγιών/συστάσεων ανάλογα με το επίπεδο τεκμηρίωσης (τροπ)⁵.

Βαθμοί	Εγκυρότητα
A	Ισχυρότερη δυνατή σύσταση-Υψηλού επιπέδου στοιχεία/δεδομένα
B	Σύσταση βασιζόμενη σε σοβαρές ενδείξεις-Μεσαίου επιπέδου στοιχεία/δεδομένα
C	Συστάσεις βασιζόμενες σε ανεπαρκή στοιχεία/δεδομένα
D	Σύμφωνη γνώμη ειδικών

Πίνακας 2. Συνιστώμενες δόσεις πρώτης επιλογής αντιψυχωσικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση της χορείας¹².

Φάρμακο	% ανταποκρινόμενοι	Δόση έναρξης mg	Μέγιστη δόση mg/ημέρα
ΡΙΣΠΕΡΙΔΟΝΗ	43	0.5-2	16
ΟΛΑΝΖΑΠΙΝΗ	39	2.5-10	20
ΤΙΑΠΡΙΔΗ	29	50-200	900
ΑΛΙΠΕΡΙΔΟΛΗ	24	0.5-2	10
ΚΟΥΕΤΙΑΠΙΝΗ	12	25-200	400
ΑΡΙΠΙΠΡΑΖΟΛΗ	11	2-15	30

Ιδίως για μεγαλύτερες των 50mg/ημέρα δόσεις, συνιστάται η διερεύνηση του γονότυπου CYP2D6 του κυτοχρώματος P450 με βραδύ (φτωχό) μεταβολισμό του φαρμάκου με επακόλουθο ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα όπως η φλουοξετίνη ή η παροξετίνη, τα οποία μεταβολίζονται με το ίδιο σύστημα^{11, 12}. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα χορήγησης συγγενούς με την τετραμπεναζίνη ουσίας (deutetrabenazine) η οποία εμφανίζει ισχυρή δράση και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες¹⁵.

b. Παρά την έλλειψη επαρκών στοιχείων/δεδομένων τα νευροληπτικά δεύτερης γενιάς (άτυπα) θεωρούνται πρώτης επιλογής φάρμακα ιδίως όταν συνυπάρχουν κατάθλιψη, διαταραχές συμπεριφοράς, ψυχωσικές εκδηλώσεις. Βαθμός σύστασης C (Πίνακας 2).

c. Η αμανταδίνη δεν συνιστάται, λόγω αλληλοσυγκρουόμενων δεδομένων από κλινικές μελέτες^{2, 5}. Βαθμός σύστασης D. Εν τούτοις η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας (AAN) την θεωρεί ότι έχει ένα μέτριο αποτέλεσμα και την συνιστά στα 300-400 mg/ημέρα με βαθμό σύστασης B.¹¹ Κάτι παρόμοιο (υποστηρίζεται μόνο από την AAN) ισχύει και για την χρήση της ναμπιλόνης (nabilone) ενός συνθετικού κανναβιοειδούς με ισχυρότατη εθιστική δράση^{1, 5, 11, 12}.

2. Δυστονία. Η δυστονία είναι πολύ πιθανό να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται.

a. Η τοξίνη της αλλαντίας βοηθά σε περίπτωση εστιακής δυστονίας. Βαθμός σύστασης D. Ένεση τοξίνης της αλλαντίας τύπου Α στους μαστήρες αποτελεί την πρώτη επιλογής θεραπεία στην περίπτωση του τριγμού των οδόντων⁹. Βαθμός σύστασης C.

b. Οι βενζοδιαζεπίνες και ειδικότερα η κλοναζεπάμη, με την επιφύλαξη των ανεπιθυμητών ενεργειών των φαρμάκων αυτών, πιθανά να βοηθούν.

c. Τα αντιχολινεργικά θα πρέπει να αποφεύγονται διότι είναι πολύ πιθανό η δράση τους να έχει βλαπτικές επιδράσεις στον ασθενή.

3. Βραδυκινησία (ακίνησια) και Δυσκαμψία. Τα συμπτώματα αυτά χαρακτηρίζουν κυρίως τις νεανικές μορφές της νόσου. Η παρουσία τους μπορεί να θέτει

διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με την νόσο του Πάρκινσον.

a. Η λεβοντόπα μπορεί να βελτιώσει παροδικά τα ακινητικά-δυσκαμψικά συμπτώματα⁶. Βαθμός σύστασης C.

b. Αγωνιστές ντοπαμίνης και αμανταδίνη πιθανά να βοηθήσουν ιδίως αν τα ακινητικά-δυσκαμψικά συμπτώματα δεν ανταποκρίνονται στην λεβοντόπα⁷. Βαθμός σύστασης C.

Λεβοντόπα και αγωνιστές ντοπαμίνης θα πρέπει να χορηγούνται αρχικά σε πολύ χαμηλές δόσεις με αργή τιτλοποίηση και με ταυτόχρονη παρακολούθηση για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως οι ψυχικές διαταραχές.

4. Διαταραχές κατάποσης. Οι διαταραχές κατάποσης είναι δυνατόν να εμφανιστούν σε όλα τα στάδια, αλλά αποτελούν σοβαρό πρόβλημα στην προχωρημένη νόσο. Τούτο γιατί προκαλούν εισρόφηση υγρών και στερεών τροφών στο αναπνευστικό με αποτέλεσμα τις συχνές πνοιμώξεις αλλά και την καρδιακή ανακοπή⁸.

a. Δεν υπάρχει αποδεκτή φαρμακευτική αγωγή.

b. Η αντιμετώπιση των διαταραχών κατάποσης βασίζεται στην λογοθεραπευτική παρέμβαση. Βαθμός σύστασης C.

c. Στις σοβαρότερες των περιπτώσεων θα πρέπει να συζητηθεί το ενδεχόμενο γαστροστομίας.

5. Μυόκλωνος. Παρατηρείται συχνά στις νεανικές μορφές (ακινητική-δυσκαμψική).

a. Σε συνύπαρξη με επιληπτικές κρίσεις ή και όχι χορηγούμε βαλπροϊκό ή κλοναζεπάμη, ή συνδυασμό των δύο ξεκινώντας από χαμηλές δόσεις με σταδιακή αύξηση⁵. Βαθμός σύστασης C.

b. Μπορεί εναλλακτικά να χρησιμοποιηθεί λεβετιρακετάμη. Βαθμός σύστασης D.

B. Ψυχικά συμπτώματα της νόσου του Huntington

1. Κατάθλιψη. Η κατάθλιψη αποτελεί το συχνότερο των συμπτωμάτων από την ψυχική σφαίρα και εμφανίζεται σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου,

ακόμη και πριν τα κινητικά συμπτώματα. Χρήζει επίσης ιδιαίτερης μνείας η ανάγκη για διερεύνηση και αντιμετώπιση αυτοκτονικού ιδεασμού, ο οποίος συχνά εμφανίζεται στα πρόδρομα στάδια της νόσου.¹⁰

a. Χορηγούνται αντικαταθλιπτικά. Βαθμός σύστασης C. Συνιστάται η χορήγηση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) και της σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs). Σε περίπτωση συνυπαρξής διαταραχών ύπνου προτείνεται η μιανσερίνη. Βαθμός σύστασης D.

b. Σε περίπτωση επανεμφανιζόμενης κατάθλιψης, συναισθηματικής αστάθειας, ευερεθιστότητας και παρορμητικότητας προτείνεται η χορήγηση σταθεροποιητικής του συναισθήματος φαρμακευτικής αγωγής. Βαθμός σύστασης D.

c. Η θεραπεία του αυτοκτονικού ιδεασμού συνιστάται στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης και της παρορμητικότητας του ασθενούς. Βαθμός σύστασης C.

2. Ευερεθιστότητα και επιθετικότητα. Αναφέρονται σε ποσοστό εμφάνισης 35-60% και συχνά έχουν κυμαινόμενη ένταση¹³. Οι διαταραχές της συμπεριφοράς συχνά εντείνονται λόγω της συνυπάρχουσας παρορμητικότητας.

a. Συνιστώνται τα αντιψυχωσικά 2^{ns} γενιάς (άτυπα) όπως η Ολανζαπίνη και η Ρισπεριδόνη*. Βαθμός σύστασης C⁵.

b. Αν η ευερεθιστότητα σχετίζεται με την κατάθλιψη συνιστάται η χορήγηση SSRIs. Βαθμός σύστασης C⁵.

c. Εάν παρά την αντιμετώπιση της κατάθλιψης, η ευερεθιστότητα παραμένει μπορούν να χορηγηθεί εκτός των αντιψυχωσικών 2^{ns} γενιάς και σταθεροποιητική του συναισθήματος αγωγή όπως Βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη, Λαμοτριγίνη, ή Λίθιο. Βαθμός σύστασης C⁵.

3. Άγχος. Είναι πολύ συχνό σύμπτωμα >50%. Προσοχή στην ανυπομονησία ή ακαθυσία τα οποία συχνά συνυπάρχουν με άγχος και πιθανά να αποτελούν ανεπιθύμητες ενέργειες αντιψυχωσικών ή τετραμπεναζίνης.

a. Συνιστώνται τα αντιψυχωσικά 2^{ns} γενιάς (άτυπα) όπως η Ολανζαπίνη, ιδίως όταν το άγχος συνυπάρχει με διαταραχές της συμπεριφοράς και εμμονές. Βαθμός σύστασης C⁵.

b. Όταν συνυπάρχει κατάθλιψη χορηγούνται SSRIs ή SNRIs. Βαθμός σύστασης D.

c. Προσεκτική χορήγηση αγχολυτικών όπως οι βενζοδιαζεπίνες και η βουσπιρόνη θα μπορούσαν να βοηθήσουν. Βαθμός σύστασης D.

Γ. Διαταραχές νοντικών λειτουργιών

Στην νόσο του Huntington οι νοντικές διαταραχές ακολουθούν συγκεκριμένο πρότυπο. Βλάπτονται κυρίως οι εκτελεστικές λειτουργίες (ιδίως οι

σύμπλοκες), η προσοχή, η βούληση (initiation/motivation), η ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών (bradyphrenia), καθώς και η εκμάθηση νέων πληροφοριών. Συχνά επίσης βλάπτεται και ο λόγος^{2, 5, 7}.

a. Δεν έχει αποδειχθεί η βοήθεια φαρμάκων για τις νοντικές διαταραχές της νόσου του Huntington.

b. Η αντιμετώπιση των συνυπαρχόντων ψυχικών διαταραχών πιθανόν να βελτιώνει μερικές παραμέτρους.

c. Οι διάφορες τεχνικές, όπως η εργοθεραπεία, και η λογοθεραπεία μπορεί να βοηθήσουν.

Δ. Σωματικά ενοχλήματα και Διαταραχές αυτονόμου

1. Διαταραχές Ύπνου. Είναι συχνές στην νόσο του Huntington και συχνότατα συνδέονται με τις ψυχικές διαταραχές της νόσου καθώς και με τις ακούσιες κινήσεις.^{2,5,7}

a. Ακολουθούνται οι ίδιοι κανόνες τροποποίησης των συνθηκών και δραστηριοτήτων της καθημερινότητας, οι οποίοι βοηθούν στην έλλευση και διατήρηση του βραδυνού ύπνου. Βαθμός σύστασης D.

b. Σε περίπτωση που οι διαταραχές ύπνου επιμένει χορηγούνται υπναγωγά αλλά στην μικρότερη δυνατή δόση και για το συντομότερο χρονικό διάστημα. Σε περιπτώσεις συνυπαρξής χορείας ή διαταραχών συμπεριφοράς χορηγούνται το βράδυ αντιψυχωσικά. Βαθμός σύστασης D.

c. Σε μερικούς ασθενείς μπορεί να βοηθήσει η προσθήκη μελατονίνης. Βαθμός σύστασης D.

2. Διαταραχές ουροδόχου κύστης. Συνήθως είναι του τύπου της υπερδραστήριας κύστης με επιτακτική ανάγκη για ούρηση. Συχνά δε ο ασθενής δεν αναφέρει την ανάγκη για ούρηση. Η ακράτεια θα μπορούσε να οφείλεται σε πολλούς λόγους και χρήζει διερεύνησης.

a. Σε περίπτωση καθημερινής αιφνίδιας και χωρίς προειδοποίηση πλήρους ούρησης (μη αναφερόμενη από τον ασθενή ανάγκη προς ούρηση) με/η χωρίς νυκτερινή ενούρηση, συνιστάται η καρβαμαζεπίνη 200 mg με δοσοεξαρτώμενη δράση (dose-effect relationship)¹⁴. Βαθμός σύστασης C.

b. Σε περίπτωση υπερδραστήριας κύστης με επιτακτική ούρηση και μερική εκροή ούρων συστέινονται περισσότερο τα εκλεκτικότερα των αντιμυοκαρινικών (trospium, solifenacin) με συνεχή παρακολούθηση λόγω κινδύνου σύγχυσης. Βαθμός σύστασης D⁵.

3. Απώλεια Σωματικού Βάρους. Είναι συχνή και πιθανά να προηγείται των λοιπών συμπτωμάτων. Συχνά υπάρχει παρά την ικανοποιητική θερμιδική κάλυψη του ασθενή. Μπορεί επίσης να σχετίζεται με τις αυξημένες ενεργειακές ανάγκες του ασθενή, την δυσκαταποσία, η την κατάθλιψη που οδηγεί στην ελάττωση της όρεξης⁵.

* Γενικά σε αποτυχία των αντιψυχωσικών 2^{ns} γενιάς (άτυπα), μπορεί να δοκιμαστούν τα αντίστοιχα 1^{ns} γενιάς ή η Κλοζαπίνη η οποία θα βοηθούσε ειδικότερα σε περιπτώσεις με δυσκαμπτική-ακίνητική μορφή.

a. Ο ασθενής χρήζει διαιτολογικής παρέμβασης
b. Σε περίπτωση χρήσης αντικαταθλιπτικών ή αντιψυχωσικών χορηγούνται αυτά τα οποία προάγουν την αύξηση του βάρους. Αντιστρόφως φάρμακα που συνδέονται με απώλεια του βάρους θα πρέπει να αποφεύγονται (αν και αυτό θα πρέπει να εξατομικεύεται, διότι η αντίδραση των ασθενών ποικίλει) Βαθμός σύστασης D.

Βιβλιογραφία

1. Warby SC, Graham RK, Hayden MR. Huntington Disease in GeneReviews® [Internet], Last Update: December 11, 2014.
2. Killoran A, Biglan KM. Current therapeutic options for Huntington's disease: good clinical practice versus evidence-based approaches? *Mov Disord* 2014;29:1404-13.
3. Gonzalez-Alegre P, Afifi AK. Clinical characteristics of childhood-onset (juvenile) Huntington disease: report of 12 patients and review of the literature. *J Child Neurol*. 2006;21:223-9.
4. Huntington Study Group. Tetrabenazine as anti-chorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2006;66:366-72.
5. Desamericq G, Youssov K, Charles P. Guidelines for clinical pharmacological practices in Huntington's disease. *Rev. Neurol* 172(2016) 423-432.
6. Jongen PJ, Renier WO, Gabreels FJ. Seven cases of Huntington's disease in childhood and levodopa induced improvement in the hypokinetic – rigid form. *Clin Neurol Neurosurg* 1980;82:251-61.
7. Phillips W, Shannon KM, Barker RA. The current clinical management of Huntington's disease. *Mov Disord* 2008;23:1491–504.
8. Heemskerk A-W, Roos RAC. Dysphagia in Huntington's disease: a review. *Dysphagia* 2011;26:62-6.
9. Nash MC, Ferrell RB, Lombardo MA, Williams RB. Treatment of bruxism in Huntington's disease with botulinum toxin. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16.
10. Fiedorowicz JG, Mills JA, Ruggie A, Langbehn D, Paulsen JS, PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. Suicidal behavior in prodromal Huntington disease. *Neurodegener Dis* 2011;8:483-90.
11. 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;79:597-603.
12. Reilmann R. Pharmacological treatment of chorea in Huntington's disease: good clinical practice versus evidence-based guideline. *Mov Disord* 2013;28:1030-1033.
13. Groves M, van Duijn E, Anderson K, Craufurd D, Edmondson MC, Goodman N, et al. An international survey-based algorithm for the pharmacologic treatment of irritability in Huntington's disease. *PLoS Curr* 2011;3.
14. Cochen V, Degos JD, Bachoud-Levi AC. Efficiency of carbamazepine in the treatment of micturitional disturbances in Huntington disease. *Neurology* 2000;55.
15. Huntington's Study Group. Effect of deutet-rabenazine on chorea among patients with Huntington disease: a randomized clinical trial. *JAMA*.2016;316(1):40-50.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΝΟΣΟ NIEMANN - PICK ΤΥΠΟΥ C

Μποσταντζοπούλου Σ.¹, Κατσαρού Ζ.²

¹ Γ' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου»

² Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

THERAPEUTIC PROTOCOL FOR NIEMANN-PICK TYPE C

Bostantjopoulos S¹., Katsarou Z.²

¹ 3rd Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, General Hospital of Thessaloniki «G. Papanikolaou»

² Department of Neurology, «Ippokrateio» General Hospital of Thessaloniki

Η νόσος Niemann - Pick τύπου C είναι μία σπάνια αθροιστική λιυσοσωμική νόσος η οποία προκαλείται από την συσσώρευση λιπιδίων (μη εστεροποιημένης χοληστερόλης και γλυκολιπιδίων) στο σύστημα ενδοσωμάτων/λιυσοσωμάτων. Η νόσος κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υποτελή τύπο κληρονόμησης και οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων NPC1 και NPC2. Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν τις αντίστοιχες πρωτεΐνες οι οποίες είναι υπεύθυνες για την ενδοκυττάρια μεταφορά λιπιδίων. Η νόσος έχει μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια. Οι πιο συχνές νευρολογικές εκδηλώσεις στους ενήλικες περιλαμβάνουν αταξία, κάθετη υπερπυρηνική παράλυση του βλέμματος, διαταραχές κινητικότητας (παρκινσονισμός, δυστονία, χορεία), νοητικές διαταραχές και ψυχιατρικά συμπτώματα. Μπορεί να υπάρχει επίσης σπληνομεγαλία και ηπατομεγαλία.

Θεραπεία

Θεραπεία ειδική για την νόσο

Το φάρμακο Miglustat (N-butyldeoxynojirimycin) αρχικά εγκρίθηκε για την θεραπεία της νόσου Gaucher και τον Ιανουάριο του 2009 πήρε έγκριση χρήσης του και στην νόσο Niemann - Pick τύπου C. Αποτελεί αναστολέα του ενζύμου συνθετάσης του γλυκοσυλιοκεραμιδίου το οποίο είναι υπεύθυνο για κατάλυση των περισσοτέρων γλυκοσφιγγολιπιδίων που συσσωρεύονται στους ασθενείς. Οι στόχοι που αποβλέπουμε με το φάρμακο είναι η σταθεροποίηση ή η μείωση του ρυθμού εξέλιξης της νόσου.

Η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να γίνεται

αμέσως με την εμφάνιση οποιασδήποτε νευρολογικής σημειολογίας. Σε περιπτώσεις με πολύ βαριά νευρολογική σημειολογία (π.χ. άνοια) το φάρμακο είναι λιγότερο πιθανό να προσφέρει σημαντικό θεραπευτικό όφελος. Η προτεινόμενη δοσολογία για τους ενήλικες είναι 200mg τρεις φορές την ημέρα. Χρειάζονται 6 με 12 μήνες (ίσως και παραπάνω) για να διαπιστώσουμε βελτίωση της συμπτωματολογίας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές (διάρροια, μετεωρισμός) και απώλεια βάρους. Οι γαστρεντερικές διαταραχές αντιμετωπίζονται με αντιπροωθητικά φάρμακα και τροποποίηση της διατροφής. Η αξιολόγηση της βελτίωσης της νευρολογικής συμπτωματολογίας με το Miglustat πρέπει να γίνεται σε τακτική βάση, περίπου κάθε 6 μήνες, και η συνέχιση της αγωγής θα πρέπει να επανεκτιμηθεί μετά από >1 χρόνο θεραπείας.

Συμπτωματική θεραπεία

Ανάλογα με την νευρολογική και ψυχιατρική συμπτωματολογία χορηγούνται διάφορα φάρμακα, όπως αντιχολινεργικά, άτυπα αντιψυχωσικά, βενζοδιαζεπίνες, αντιεπιληπτικά, μελατονίνη και ενέσεις αλλαντικής τοξίνης (σε ειδικές περιπτώσεις).

Βιβλιογραφία

1. Patterson M, Hendriksz C, Walterfang M et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C : an update. Mol Genet Metab 2012;106:330-344.

-
2. Wraith J, Imrie J. New therapies in the management of Niemann-Pick type C disease: clinical utility of miglustat. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:877-887.
 3. Papandreou A, Gissen P. Diagnostic workup and management of patients with suspected Niemann-Pick type C disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9:216-229.
-

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΠΑΤΟΦΑΚΟΕΙΔΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ - ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ WILSON

Μποσταντζοπούλου Σ.¹, Κατσαρού Ζ.²

¹ Γ' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου»

² Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο

THERAPEUTIC PROTOCOL FOR HEPATOLENTICULAR DEGENERATION - WILSON'S DISEASE

Bostantjopoulos S¹., Katsarou Z.²

¹ 3rd Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, General Hospital of Thessaloniki «G. Papanikolaou»

² Department of Neurology, «Ippokrateio» General Hospital of Thessaloniki

Η ηπατοφακοειδής εκφύλιση ή νόσος του Wilson είναι μία κληρονομική πάθηση της μεταφοράς του χαλκού και οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου ATP7B, που κωδικοποιεί μία Ρ – τύπου ΑΤΡάση (ATP7B) η οποία είναι υπεύθυνη για την μεταφορά του χαλκού από τις συνοδούς ενδοκυττάρια πρωτεΐνες στην απεκκριτική οδό, τόσο για την αποβολή του μέσω της χολής, όσο και για τη σύνδεση του με την από-σερουλοπλασμίνη, προκειμένου να δημιουργηθεί η λειτουργική σερουλοπλασμίνη. Αποτέλεσμα της απώλειας της λειτουργικότητας της πρωτεΐνης ATP7B είναι η συσσώρευση χαλκού στο ήπαρ, στο ΚΝΣ και σε άλλα όργανα.

Θεραπεία

Η σύγχρονη θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει είτε σκευάσματα που σχηματίζουν χηλικές ενώσεις με τον χαλκό και προάγουν την απέκκριση του από τα ούρα (D-πενικιλλαμίνη, τριεντίνη), είτε σκευάσματα που αποτρέπουν την απορρόφηση του χαλκού από το έντερο (ψευδάργυρος). Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου περιλαμβάνει μια αρχική οξεία θεραπεία απομάκρυνσης του χαλκού και όταν βελτιωθούν τα συμπτώματα και τα εργαστηριακά ευρήματα ακολουθεί εφ' όρου ζωής η θεραπεία διατήρησης.

1. Φαρμακευτική αγωγή

D-πενικιλλαμίνη

Μηχανισμός δράσης: Η D-πενικιλλαμίνη κατεχόχνη προάγει την απέκκριση του χαλκού από τα ούρα.

Δοσολογία: Η δοσολογία έναρξης της θεραπείας είναι 250-500mg/ημέρα και αυξάνεται κατά 250 mg κάθε 4-7 ημέρες μέχρι το μέγιστο που είναι 1000-1500 mg/ημέρα σε 2-4 δόσεις. Η θεραπεία διατήρησης συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 750-1000 mg/ημέρα σε δύο-τρεις δόσεις. Χορηγείται μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά τα γεύματα. Επειδή η D-πενικιλλαμίνη παρεμβαίνει στην δράση της πυριδοξίνης οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με πυριδοξίνη (25-50 mg/ημέρα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες: στην έναρξη της θεραπείας μπορεί να εμφανισθεί μία αντίδραση ευαισθησίας χαρακτηριζόμενη από πυρετό, δερματικά εξανθήματα, λεμφαδενοπάθεια, ουδετεροπενία, θρομβοπενία και πρωτεϊνουρία. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην έναρξη της θεραπείας η εμφάνιση στο 10%-50% των ασθενών επιδείνωση της νευρολογικής συμπτωματολογίας, η οποία μπορεί να είναι και μη αναστρέψιμη, όταν χορηγηθούν από την αρχή μεγάλες δόσεις του φαρμάκου. Γι' αυτό πρέπει πάντα η έναρξη της θεραπείας να είναι με χαμηλή δοσολογία και να αυξάνεται βαθμιαία. Στις όψιμες παρενέργειες συγκαταλέγονται νεφροτοξικότητα, σύνδρομο τύπου ερυθρηματώδους ήλικου, σύνδρομο Goodpasture, τοξικότητα μυελού των οστών, δερματικές βλάβες (πεμφιγοειδείς βλάβες, προγνρία, αφθώδης στοματίτις, έρπουσα διατριραίνουσα ελάστωση), μυασθένεια, πολυμυοσίτιδα, μείωση της ανοσοσφαιρίνης Α και ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια.

Παρακολούθηση της θεραπείας: Η απάντηση στην θεραπεία αξιολογείται με την μέτρηση της 24ωρης

απέκκριση του χαλκού στα ούρα. Με την έναρξη της θεραπείας αυξάνει η αποβολή χαλκού στα ούρα και μπορεί να φτάσει και τα 2000μg (16 μmol) την ημέρα. Στην διάρκεια της θεραπείας διατήρησης η αποβολή χαλκού από τα ούρα θα πρέπει να βρίσκεται περίπου στα 200-500 μg (3-8 μmol) την ημέρα.

Υδροχλωρική Τριεντίνη

Μηχανισμός δράσης: Η τριεντίνη αποτελεί το υδροχλωρικό άλας της τριαιθυληνοτετραμίνης (triethylene tetramine dihydrochloride ή 2,2,2-tetramine) η οποία, όπως η D-πενικιλλαμίνη, προάγει την απέκκριση του χαλκού από τα ούρα.

Δοσολογία: Η δοσολογία του φαρμάκου στην αρχική φάση της θεραπευτικής αντιμετώπισης κυμαίνεται από 900-2700 mg/ημέρα σε δύο ή τρεις δόσεις. Πρέπει να χορηγείται μία ώρα πριν ή τρεις ώρες μετά τα γεύματα. Στη θεραπεία διατήρησης η δοσολογία κυμαίνεται από 900-1500 mg/ημέρα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Η τριεντίνη έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την D-πενικιλλαμίνη. Δεν παρατηρείται η αρχική αντίδραση ευαισθησίας, η πανκυτταροπενία είναι σπάνια, καθώς και οι αντιδράσεις τύπου ερυθματώδους ήλικου. Έχει αναφερθεί αναστρέψιμη σιδηροβλαστική αναιμία, πιθανόν λόγω ανεπάρκειας χαλκού. Επιδείνωση της νευρολογικής συμπτωματολογίας στην έναρξη της θεραπείας παρατηρείται και στην τριεντίνη, αλλά σε πολύ μικρότερη συχνότητα. Παρακολούθηση της θεραπείας: γίνεται με τον ίδιο τρόπο όπως και στην περίπτωση της πενικιλλαμίνης.

Ψευδάργυρος

Μηχανισμός δράσης: Ο ψευδάργυρος παρεμβαίνει στην απορρόφηση του χαλκού από τον γαστρεντερικό σωλήνα.

Δοσολογία: χορηγείται στους συμπτωματικούς ασθενείς σαν θεραπεία διατήρησης και στους ασυμπτωματικούς ασθενείς σαν πρώτη γραμμή θεραπείας. Η ημερήσια δοσολογία είναι 150 mg στοιχειώδους ψευδαργύρου σε τρεις δόσεις. Θα πρέπει να λαμβάνεται 30 λεπτά πριν από τα γεύματα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Η πιο συχνή είναι ο γαστρικός ερεθισμός. Ενδέχεται να συμβεί αύξηση της λιπάσης και/ή της αμυλάσης του ορού, χωρίς ευρήματα παγκρεατίτιδος. Επιδείνωση της νευρολογικής συμπτωματολογίας είναι σπάνια με τον ψευδάργυρο.

2. Διατροφή

Θα πρέπει να αποφεύγονται τροφές που είναι πλούσιες σε χαλκό κυρίως στα πρώτα χρόνια θεραπείας καθώς και συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν χαλκό. Επίσης δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται χάλκινα σκεύη μαγειρικής. Εάν τα επίπεδα του νερού σε χαλκό είναι ψηλά, θα πρέπει

να καταναλώνει ο ασθενής κατάλληλα φιλτραρισμένο νερό.

3. Συμπτωματική αγωγή

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς που δεν υπάρχει βελτίωση της νευρολογικής συμπτωματολογίας, η συμπτωματική θεραπεία μπορεί να επιφέρει βελτίωση. Ανάλογα με τα συμπτώματα χορηγούνται λεβοντόπα, βακλοφαίνη, αντιχολινεργικά, νευροληπτικά, αντιεπιληπτικά και ενέσεις αθλητικών τοξίνων.

4. Μεταμόσχευση ήπατος

Ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος πραγματοποιείται σε ασθενείς που εμφανίζουν οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

5. Κατευθυντήριες οδηγίες

Με βάση τις κατευθυντήριες υποδείξεις της American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) και της European Association for the Study of Liver (EASL) στην θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου θα πρέπει να έχουμε υπόψη μας τα εξής:

Η αρχική θεραπεία για τους συμπτωματικούς ασθενείς περιλαμβάνει ένα χηλικό φάρμακο/ένωση (D-πενικιλλαμίνη ή τριεντίνη). Η τριεντίνη μπορεί να γίνει καλύτερα ανεκτή. Η θεραπεία των προσυμπτωματικών/ασυμπτωματικών ασθενών ή αυτών με νευρολογική σημειολογία, που είναι στην θεραπεία διατήρησης επιτυγχάνεται είτε με χηλικό φάρμακο είτε με ψευδάργυρο.

Η παρακολούθηση των ασθενών υπό θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει νευρολογική και συστηματική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο (γενική αίματος, ηπατικά ένζυμα, INR, χαλκός και σερουλοπλασμίνη ορού και γενική ούρων). Ο έλεγχος αυτός πρέπει να γίνεται το λιγότερο δύο φορές τον χρόνο (ανεξάρτητα από τα πόσα χρόνια βρίσκεται ο ασθενής υπό θεραπεία). Στους ασθενείς υπό θεραπεία με ψευδάργυρο πρέπει να γίνεται προσεκτική παρακολούθηση των τρανσαμινασών.

Η 24ωρη απέκκριση χαλκού στα ούρα υπό φαρμακευτική αγωγή πρέπει να γίνεται μία φορά τον χρόνο. Επίσης ο προσδιορισμός της μη συδεδεμένης με τον χαλκό σερουλοπλασμίνης του ορού αποτελεί χρήσιμη παράμετρο ελέγχου της θεραπείας.

Βιβλιογραφία

1. Roberts E, Schilsky M. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2008;47:2089-2111.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012;56:671-685.

3. Aggawal A, Bhatt M. Update on Wilson disease. *Int Rev Neurobiol* 2013;110: 313-348.
 4. Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. *Appl Clin Genet* 2017;10:9-19.
 5. Kathawala K, Hirschfield G. Insights into the management of Wilson's disease. *Ther Adv Gastroenterol* 2017;10:889-905.
-

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΔΥΣΤΟΝΙΑΣ

Σπανάκη Κ.

Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Κρήτης

THERAPEUTIC PROTOCOL OF DYSTONIA

Spanaki K.

Department of Neurology, University of Crete

Η δυστονία είναι ένα υπερκινητικό φαινόμενο με ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, συνεχείς ή διαλείπουσες, που μπορεί να προκαλούν παθολογικές, συχνά παραμορφωτικές, στάσεις ή/και επαναλαμβανόμενες κινήσεις. Ανάλογα με την τοπογραφία των δυστονικών συσπάσεων ταξινομείται σε εστιακή, πολυεστιακή, τμηματική και γενικευμένη. Ανάλογα με το αν συνοδεύονται και από άλλα συμπτώματα και σημεία, τα δυστονικά νοσήματα διακρίνονται σε μεμονωμένες δυστονίες (όταν η δυστονία είναι το μόνο σύμπτωμα της νόσου), συνδυασμένες δυστονίες (όταν η δυστονία συνδυάζεται και με άλλα κινητικά συμπτώματα και σημεία) και δυστονικά σύνδρομα (όταν η δυστονία συνδυάζεται και με άλλα νευρολογικά και μη συμπτώματα και σημεία).

Η θεραπεία της δυστονίας περιλαμβάνει φαρμακευτική αγωγή από του στόματος, την έγχυση αλλαντοτοξίνης και την χειρουργική αντιμετώπιση. Το παρόν πρωτόκολλο εστιάζεται στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της δυστονίας.

Φαρμακευτική Θεραπεία

Σκεπτικό επιλογής θεραπείας

Η επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής θεραπείας είναι μια κλιμακωτή απόφαση που στηρίζεται στις απαντήσεις στα ερωτήματα που ακολουθούν:

1^ο ερώτημα: Είναι η συμπτωματολογία του ασθενούς πραγματική δυστονία;

Η έναρξη φαρμακολογικής θεραπείας προϋποθέτει την τεκμηρίωση του κλινικού φαινομένου του ασθενούς ως πραγματική δυστονία και τον αποκλεισμό της

ψυχογενούς δυστονίας και της ψευδοδυστονίας που χρήζουν διαφορετικής αντιμετώπισης.

2^ο ερώτημα: Υπάρχει υποκείμενη νόσος που προκαλεί τη δυστονία και χρήζει συγκεκριμένης αιτιολογικής θεραπείας;

Παθήσεις που έχουν συγκεκριμένη αιτιολογική θεραπεία και εκδηλώνονται με δυστονία είναι η «δυστονία που απαντά στη λεβοντόπα» (DRD), η νόσος Wilson, η νόσος Neimann-Pick τύπου C και οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις με συσσώρευση μετάλλων στον εγκέφαλο (NBIA κ.ά.). Ειδικά η DRD απαντά εξαιρετικά καλά στη λεβοντόπα, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη δοκιμή αγωγής με λεβοντόπα σε όλα τα παιδιά με οποιαδήποτε μορφή δυστονίας αλλά και σε ενήλικες που οι φαινοτυπικές εκδηλώσεις της νόσου τους δεν μπορούν να αποκλείσουν με ασφάλεια τη διάγνωση της DRD. Η δόση που χρησιμοποιείται αρχικά είναι χαμηλή. Κατά κανόνα ξεκινά από τα 50 mgr (1/4 δισκίου Madopar 200/50 mgr) και σταδιακά αυξάνεται, εφόσον χρειάζεται, μέχρι τα 300-400 mg ημερησίως σε ενήλικες, ή 4-5 mg/kg ΒΣ/ημέρα στα παιδιά, διαιρεμένη σε 3 ή 4 δόσεις. Κάθε δοσολογικό σχήμα διατηρείται τουλάχιστον για έναν μήνα πριν την αξιολόγηση του θεραπευτικού του αποτελέσματος και την απόφαση για περαιτέρω κλιμάκωση. Οι ασθενείς με DRD κατά κανόνα απαντούν εξαιρετικά σε χαμηλές δόσεις λεβοντόπα που δεν χρειάζονται κλιμάκωση. Αντίθετα μπορεί να χρειαστεί να αποκλιμακωθούν κατά την ενηλικίωση. Η απάντηση αυτή διατηρείται σε βάθος χρόνου. Τα φαινόμενα πρώιμης λήξης της δράσης της λεβοντόπα όπως και οι υπερκινήσεις (χορειακές κινήσεις και δυστονίες) αιχμής

δόσης που σχετίζονται με τη λεβοντόπα είναι πολύ σπάνιες στην DRD.

3^ο ερώτημα: Πως επιλέγουμε τη συμπτωματική θεραπεία έναρξης (1^{ης} επιλογής) μεταξύ αλληπαντικής τοξίνης και φαρμακευτικών ουσιών;

Η συμπτωματική θεραπεία είτε με φαρμακευτικά σκευάσματα είτε με αλληπαντική τοξίνη έχει θέση στη θεραπεία όλων των δυστονικών νοσημάτων.

Η φαρμακευτική αγωγή από το στόμα χρησιμοποιείται:

- σε όλους τους ασθενείς με γενικευμένη δυστονία,
- σε ασθενείς με εστιακή και τμηματική δυστονία στην οποία η αλληπαντική τοξίνη δεν μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια ή δεν επαρκεί για να επιφέρει ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η αλληπαντική τοξίνη χρησιμοποιείται:

- για συγκεκριμένες εστιακές δυστονίες π.χ. την αυχενική δυστονία, το βλεφαρόσπασμο και τη σπασμωδική δυσφωνία. Σε εστιακές ή τμηματικές δυστονίες όμως, που η αλληπαντοξίνη αναμένεται να προκαλέσει σοβαρή δυσλειτουργία στη γλώσσα ή την ομιλία προτιμάται η φαρμακευτική προσέγγιση,
- σε περιπτώσεις περιορισμένης τμηματικής δυστονίας όπου οι προσβεβλημένοι μύς δεν είναι πολλοί ώστε η ποσότητα αλληπαντοξίνης που απαιτείται να μην είναι πολύ μεγάλη ώστε να εγείρει θέμα έγκρισης από τους κεντρικούς μηχανισμούς ελέγχου,
- ως συμπληρωματική θεραπεία στη γενικευμένη δυστονία, επιλεκτικά σε συγκεκριμένους μύς, με σκοπό να ανακουφίσει τη δυσφορία που προκαλεί η δυστονική τους σύσπασση και να βελτιώσει την λειτουργικότητα και την φροντίδα της υγιεινής της περιοχής. Συνήθως συνδυάζεται με παράλληλη φαρμακευτική αγωγή από το στόμα.

4^ο ερώτημα: Πως επιλέγουμε το καταλληλότερο φαρμακευτικό σκεύασμα από το στόμα σε κάθε τύπο δυστονίας

Συνδυασμένες δυστονίες

Η επιλογή φαρμακευτικής θεραπείας 1^{ης} γραμμής καθορίζεται από τα επιπρόσθετα κινητικά συμπτώματα που συνοδεύουν τη δυστονία. Για παράδειγμα, για τις δυστονίες που συνοδεύονται από παρκινσονικά συμπτώματα και σημεία όπως η DYT3 δυστονία, η DYT12 (ταχεία έναρξη δυστονίας-παρκινσονισμού ή RDP) και η NBIA, ως 1^{ης} γραμμής θεραπείας συνιστώνται τα ντοπαμινεργικά φάρμακα, λόγω της δυνατότητας τους να βελτιώσουν και τον παρκινσονισμό και τη δυστονία. Στην δυστονία DYT11 που κυριαρχεί ο μυόκλονος, 1^η επιλογή είναι η κλοναζεπάμη που έχει δράση τόσο στο μυόκλονο όσο και στη δυστονία.

Μεμονωμένες δυστονίες

1^η επιλογή: Αντιχολινεργικά

Συνήθως ξεκινάμε με αντιχολινεργικά φάρμακα που περιλαμβάνουν την τριεξυφαινυδρίλη, τη βενζατροπίνη, τη βιπεριδίνη, τη εθοπροπραζίνη, την ορφεναδρίνη και τη προκυκλιδίνη. Από αυτά συχνότερα χρησιμοποιείται η τριεξυφαινυδρίλη. Η έναρξη γίνεται με 2 mgr ημερησίως και η δόση αυξάνεται αργά και σταδιακά (κατά 2-3 mgr την εβδομάδα) μέχρι την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος ή την ανάδυση ανεπιθύμητων παρενεργειών. Η μέση δόση στην οποία απαντάνε οι περισσότεροι ασθενείς είναι τα 15 mgr. Η μέγιστη δόση θεωρείται τα 30-40 mgr ημερησίως, εντούτοις συχνά στην καθημερινή πράξη κλιμακώνουμε αργά μέχρι και τα 100 mgr προκειμένου να δούμε σημαντικό κλινικό όφελος, ιδιαίτερα σε νέους ασθενείς. Φάρμακα όπως η τριεξυφαινυδρίλη αργούν πολύ να δράσουν με αποτέλεσμα να είναι αναγκαίο να περιμένουμε στο εκάστοτε δοσολογικό σχήμα 2-4 εβδομάδες, για να είμαστε σίγουροι για το αποτέλεσμα. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν παράδοση επιδείνωση της δυστονίας σε χαμηλές δόσεις που με την περαιτέρω αύξηση βελτιώνεται. Εντούτοις οι υψηλές δόσεις συνοδεύονται και από περισσότερες παρενέργειες, ιδίως σε μεγάλης ηλικίας ασθενείς. Οι παρενέργειες αυτές περιλαμβάνουν καταστολή, νοητική επιβράδυνση, σύγχυση, διαταραχές μνήμης, ψύχωση, χορεία, θάμβος οράσεως, ξηροστομία, επίσχεση ούρων και δυσκοιλιότητα. Τα αντιχολινεργικά αντενδείκνυνται σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας και γνωσιακή έκπτωση. Συνιστάται πολύ αργή αποκλιμάκωση και σταδιακή πάντα διακοπή καθώς η απότομη διακοπή των αντιχολινεργικών μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική επιδείνωση της δυστονίας, ακόμα και να πυροδοτήσει χολινεργική κρίση που μπορεί να αποβεί επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενούς.

2^η επιλογή: Γκαμπαεργικά

Επί ανεπαρκούς δράσης των αντιχολινεργικών, συνιστάται η αλλαγή τους ή η προσθήκη γκαμπαεργικού φαρμάκου, αρχικά της μπακλοφαίνης και δευτερευόντως της κλοναζεπάμης ή διαζεπάμης. Η μπακλοφαίνη επιλέγεται ως 1^η γραμμής στις περιπτώσεις που η δυστονία συνυπάρχει με σπαστικότητα και πόνο. Χρησιμοποιείται σε δόσεις που κυμαίνονται από 30 μέχρι 120 mg/ημερησίως. Η αρχική δόση είναι 10 mgr, την οποία αυξάνουμε αργά ανά 10 mgr την εβδομάδα μέχρι την μέγιστη δόση των 100 mgr ημερησίως, διαιρεμένη σε τρεις δόσεις. Στις κλινικές μελέτες έχουν δοκιμαστεί μέχρι και 120 mgr ημερησίως. Λόγω της περιορισμένης διέλευσής της στο ΕΝΥ, μπορεί να χορηγηθεί και ενδοθηκικά. Η ενδοθηκική οδός χορήγησης επιλέγεται σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική γενικευμένη δυστονία με συμμετοχή του κορμού και στη δυστονία μετά από εγκεφαλική παράλυση με συμμετοχή των κάτω άκρων, στην οποία βοηθάει

λόγω της μεγαλύτερης συγκέντρωσης της στο σάκο εξαιτίας της βαρύτητας. Πριν την τοποθέτηση αντλίας μπακλοφαίνης, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν μια δοκιμαστική δόση μπακλοφαίνης ενδοθηκικά με σκοπό να διασφαλιστεί η βελτίωση της δυστονίας τους. Η χορήγηση μπακλοφαίνης εντός του κοιλιακού συστήματος είναι μια χρήσιμη εναλλακτική οδός χορήγησης σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική δυστονία που δεν απαντάνε ή δεν ανέχονται την ενδοθηκική χορήγηση μπακλοφαίνης. Η απότομη διακοπή της ενδοθηκικής ή της ενδοκοιλιακής χορήγησης μπακλοφαίνης μπορεί να προκαλέσει δυστονική θύελλα. Απαραίτητη κρίνεται η σταδιακή αποκλιμάκωσή της μπακλοφαίνης, ανεξαρτήτως από την οδό χορήγησης της, ώστε να αποφευχθεί η εμφάνιση συνδρόμου απόσυρσης μπακλοφαίνης. Οι παρενέργειές της περιλαμβάνουν ζάλη, κόπωση και ναυτία.

Από τις βενζοδιαζεπίνες, προτιμάται η κλοναζεπάμη, αλλά θεωρείται 2^η επιλογή μετά την μπακλοφαίνη. Η θεραπεία με κλοναζεπάμη ξεκινάει με δόση 0.25 mgr και κλιμακώνεται αργά (κατά 0.25 mgr ανά εβδομάδα) μέχρι τη μέγιστη επιτρεπόμενη δοσολογία των 4-6 mgr ημερησίως, διαιρεμένη σε δύο 12ωρες δόσεις. Η μέση δόση στην οποία απαντάνε οι ασθενείς είναι τα 1-2 mgr. Η διαζεπάμη και λιγότερο η λοραζεπάμη έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί με κάποιο αποτέλεσμα.

Οι πιο συνηθισμένες παρενέργειες των βενζοδιαζεπινών περιλαμβάνουν την καταστολή, την κατάθλιψη, την νυχτερινή σιελορροια και την άρση αναστολών. Η απότομη διακοπή τους μπορεί να προκαλέσει στερητικό σύνδρομο και επιληπτικές κρίσεις.

3^η επιλογή: Φάρμακα που μεταβάλλουν την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση

Επί αποτυχίας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας των αντιχολινεργικών και γκαμπαεργικών φαρμάκων, μπορούν να δοκιμαστούν φάρμακα που τροποποιούν την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση. Αυτά κατατάσσονται σε αυτά που αναστέλλουν την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση (όπως τα νευροληπτικά και την τετραβεναζίνη) και σε φάρμακα που ευοδώνουν την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση (όπως η λεβοντόπα και οι αγωνιστές των ντοπαμινεργικών υποδοχέων).

Από τα φάρμακα που αναστέλλουν την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση, η τετραβεναζίνη χρησιμοποιείται περισσότερο και θεωρείται 1^η επιλογής σε ασθενείς με όψιμη δυσκινησία. Οι κυριότερες παρενέργειές της περιλαμβάνουν την κατάθλιψη και τον παρκινσονισμό. Παρά το γεγονός ότι ντοπαμινεργικοί αναστολείς μπορούν να προκαλέσουν δυστονικά φαινόμενα και όψιμες δυσκινησίες, κατά παράδοξο τρόπο φαίνεται ότι μπορούν να βελτιώσουν κάποιες μορφές δυστονίας. Γενικά όμως δεν χρησιμοποιούνται πολύ λόγω του κινδύνου όψιμης δυσκινησίας. Η κλοζαπίνη είναι το μόνο πραγματικά άτυπο νευροληπτικό που μηλοκάρει

τους D4 υποδοχείς χωρίς να επηρεάζει τους D2 και ως εκ τούτου δεν προκαλεί όψιμη δυσκινησία.

Από τα ντοπαμινεργικά φάρμακα, η λεβοντόπα χρησιμοποιείται στη θεραπεία της δυστονίας:

1. ως αιτιολογική θεραπεία στην DRD σε χαμηλή δόση με άριστα αποτελέσματα,
2. ως συμπτωματική θεραπεία των παρκινσονικών συμπτωμάτων που συνυπάρχουν με τη δυστονία σε κάποιες παθήσεις όπως στην RDP, νόσο Wilson κ.α.,
3. ως συμπτωματική θεραπεία στις υπόλοιπες μορφές δυστονίας, που δυστυχώς συνήθως δεν απαντούν τόσο καλά όσο η DRD.

Η λεβοντόπα και οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές πολύ σπάνια πλέον χρησιμοποιούνται στη συμπτωματική ανακούφιση άλλων δυστονιών εκτός της DRD. Οι παρενέργειες τους περιλαμβάνουν την ορθοστατική υπόταση και τα ψυχωσικά φαινόμενα.

Από τα φάρμακα που δρουν στην ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση και κατατάσσονται σε 3^η γραμμής, αφού εξαιρεθεί το δοκιμαστικό trial με λεβοντόπα για τον αποκλεισμό της DRD, η τετραβεναζίνη αποτελεί συνήθως την 1^η επιλογή. Ξεκινάει με δόση 12.5 mgr (μισό δισκίο των 25 mgr) και κλιμακώνεται αργά (κατά 12.5 mgr ανά εβδομάδα) μέχρι τη μέγιστη επιτρεπόμενη δοσολογία των 100 mgr ημερησίως, διαιρεμένη σε τρεις δόσεις. Η μέση δόση στην οποία απαντάνε οι ασθενείς είναι τα 37,5 mgr. Σπάνια έχει παραστεί η ανάγκη κλιμάκωσής της μέχρι τα 200 mgr ημερησίως. Εάν αποδειχθεί αναποτελεσματική ή προκαλεί σοβαρές παρενέργειες, επόμενη επιλογή συνήθως είναι η κλοζαπίνη.

4^η επιλογή: Εναλλακτικές επιλογές σε φαρμακοανθεκτικές δυστονίες στις οποίες έχουν δοκιμαστεί χωρίς αποτέλεσμα αντιχολινεργικά, γκαμπαεργικά και ντοπαμινεργικά φάρμακα

Εναλλακτικά φαρμακευτικά σκευάσματα έχει δείξει κλινικό όφελος σε περιορισμένο αριθμό ασθενών είναι η νατριούχος οξυβουτίνη (sodium oxybate) και η ζολπιδέμη.

Η νατριούχος οξυβουτίνη έχει δράση παρόμοια με αυτή του αλκοόλ και έχει θέση στην αντιμετώπιση διαταραχών που απαντούν στην αιθανόλη όπως τον ιδιοπαθή τρόπο, την μυοκλονική δυστονία, τη σπασμωδική δυσφωνία και μεθυλοξικό μυόκλινο. Δυστυχώς χρήζει ειδικής έγκρισης και στενής παρακολούθησης για την πιθανότητα εξάρτησης.

Η ζολπιδέμη είναι ένα υπναγωγό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε με κάποιο αποτέλεσμα σε ασθενείς με εστιακή, τμηματική ή γενικευμένη δυστονία και συγκεκριμένα σε ασθενείς με DTY3 δυστονία, σε σύνδρομο Meige, σε βλεφαρόσπασμο και δυστονία άκρας χείρας. Οι δόσεις που χρησιμοποιούνται κυ-

μαίνονται από 5 μέχρι 20 mg/ημέρα με μέση δόση 8-12 mg ημερησίως. Συχνότερη παρενέργεια της είναι η καταστολή.

Γενικοί Κανόνες Διαχείρισης της Φαρμακευτικής Αγωγής στη Δυστονία

- Η αγωγή οφείλει να ξεκινήσει με πολύ χαμηλές δόσεις και να τιτλοποιηθεί πολύ αργά, μέχρι την ελάχιστη δόση που οδηγεί σε ικανοποιητικό έλεγχο των συμπτωμάτων, χωρίς να προκαλεί παρενέργειες. Ο ρυθμός τιτλοποίησης εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς. Συνιστάται αύξηση κάθε 3-4 ημέρες για τα παιδιά και ανά εβδομάδα για τους ενήλικες. Για τους υπερήλικες ασθενείς συνιστάται ακόμα πιο αργή τιτλοποίηση.
- Αν εμφανιστούν παρενέργειες κρατήστε σταθερή τη δόση μέχρι να τις συνθίσει ο ασθενής. Αν αυτό δεν γίνει, χαμηλώστε τη δόση μέχρι να επιτευχθεί ανοχή.
- Αν οι παρενέργειες εξαφανιστούν και ο ασθενής εμφανίζει κάποια βελτίωση δοκιμάστε να αυξήσετε πάλι τη δόση, αλλά με πιο αργό ρυθμό. Αν επανεμφανιστούν οι παρενέργειες, κρατήστε σταθερή τη δόση μέχρι να υφεθούν. Εάν δεν υφεθούν, αποκλιμακώστε πάλι και σκεφτείτε να τη συνδυάσετε με άλλη κατηγορία φαρμάκων.
- Αν δεν υπάρχει κανένα όφελος από την 1^η επιλογή παρά την κλιμακώσή της σε ικανοποιητική δόση, αποκλιμακώστε τη σταδιακά με σκοπό την διακοπή της (ιδιαίτερη αργή αποκλιμακώση συνιστάται για τα γκαμπαεργικά φάρμακα) και ταυτόχρονα εισάγεται και τιτλοποιήστε σταδιακά φάρμακο άλλης κατηγορίας.
- Αν η μονοθεραπεία με ένα σκεύασμα είχε κάποιο αποτέλεσμα αλλά δεν ήταν ικανοποιητικό είτε λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας είτε λόγω κακής ανοχής, τότε προσθέστε φάρμακο άλλης κατηγορίας ώστε ο ασθενής να λαμβάνει συνδυασμό φαρμάκων διαφορετικών κατηγοριών.
- Η θεραπεία με συνδυασμό φαρμάκων από διάφορες κατηγορίες που χτίζεται σταδιακά και προσεκτικά, αποτελεί συνήθη πρακτική στην φαρμακευτική αντιμετώπιση της δυστονίας.

Η έγχυση της αλλαντικής τοξίνης στη θεραπεία τη δυστονίας

Η αλλαντική τοξίνη τύπου Α και Β είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς στη θεραπεία της δυστονίας. Η αλλαντοτοξίνη τύπου Α κυκλοφορεί σε δύο μορφές ως BOTOX® (Allergan Inc.) και ως Dysport (Speywood, UK). Το BOTOX® έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του βλεφαρόσπασμου, των εστιακών σπασμών όπως ο ημίσπασμος προσώπου και για τη θεραπεία της αυχενικής δυστονίας. Το Dysport έχει έγκριση για τη θεραπεία της αυχενικής δυστονίας. Η αλλαντική τοξίνη τύπου Β με το όνομα Neurobloc έχει πάρει έγκριση για τη θεραπεία της αυχενικής δυστονίας, και σε πε-

ρίπτωση ανθεκτικότητας στην αλλαντική τοξίνη τύπου Α. Ο στόχος της θεραπείας με αλλαντοτοξίνη είναι να μειωθούν οι δυστονικοί σπασμοί και ο πόνος χωρίς όμως η αδυναμία που συνεπάγεται η έγχυσή της να επιβαρύνει τη λειτουργικότητα του ασθενή.

Παρά το ότι η αλλαντική τοξίνη έχει πάρει έγκριση και αποζημιώνεται μόνο για τη χρήση της στις συγκεκριμένες εστιακές δυστονίες που αναφέρθηκαν, μπορεί να είναι ιδιαίτερα βοηθητική και σε ασθενείς που εμφανίζουν κраниοπροσωπικές δυστονίες, δυστονίες άκρων στα πλαίσια παρκινσονικών συνδρόμων όπως για παράδειγμα στην δυστονία άνω άκρου που χαρακτηρίζει το φλοιοβασικό σύνδρομο, αλλά και σε ασθενείς που πάσχουν από τμηματικές ή γενικευμένες δυστονίες. Η έγχυση της μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να ανακουφίσει συγκεκριμένους δυστονικούς μυς των οποίων η παθολογική σύσπαση είτε είναι καθοριστικής σημασίας για την αναπηρία και την παραμορφωτική στάση, είτε συνεπάγεται πόνο και δυσφορία είτε δυσκολεύει την καθημερινή φροντίδα και υγιεινή.

Σχετική αντένδειξη για τη χρήση της αλλαντοτοξίνης αποτελεί η μυασθένεια, η νόσος του κινητικού νευρώνα, η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός καθώς και η ταυτόχρονη λήψη αμινογλυκοσιδίων.

Η έγχυση αλλαντοτοξίνης θα πρέπει να γίνεται από ειδικά εκπαιδευμένους επαγγελματίες υγείας που έχουν γνώση της ανατομίας των εμπλεκόμενων μυών, της δυστονικής πάθησης, των ξεχωριστών ιδιοτήτων των διαφόρων τοξινών αλλά και της τεχνικής έγχυσης τους.

Οι διάφορες εμπορικές μορφές της αλλαντικής τοξίνης διαφέρουν ως προς το δοσολογικό σχήμα τους, εξαιτίας των διαφορετικών ιδιοτήτων τους όσον αφορά στην ισχύ και τη διάχυσή τους. Η αλλαντική τοξίνη παρέχεται κρυσταλλοποιημένη σε ειδικά φιαλίδια και πρέπει πριν τη χρήση να διαλυθεί σε φυσιολογικό ορό και να χρησιμοποιηθεί εντός 4 ωρών από την ανασύσταση. Διατηρείται σε θερμοκρασία κάτω από 20 βαθμούς κελσίου. Ένα φιαλίδιο BOTOX των 100 μονάδων διαλύεται σε 1-4 ml φυσιολογικό ορό με σκοπό να παραχθούν διαλύματα με συγκέντρωση 2,5-10 U στο 0.1 ml. Η ποσότητα που εγχέεται σε κάθε μυ εξαρτάται από το μέγεθος του και κυμαίνεται από 0.75 U σε μικρούς μυς όπως οι φωνητικές χορδές, μέχρι 100-150 U στους αυχενικούς και 200-300 U σε μυς των κάτω άκρων, προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό όφελος. Το Dysport παρέχεται σε φιαλίδια των 500 U και η αναλογία του δοσολογικού του σχήματος ως προς το Botox είναι 4:1. Μετά την έγχυση της, η τοξίνη αρχίζει να δρα σε 24-72 ώρες, και η δράση της κορυφώνεται μετά από 14 μέρες ενώ διαρκεί 3-6 μήνες. Οι συνήθεις επιπλοκές της, αφορούν τη διάχυσή της σε παρακείμενους μη δυστονικούς μυς και την επακόλουθη αδυναμία αυτών. Συνήθεις είναι οι εκχυμώσεις στην περιοχή της έγχυσης. Συστηματικά γριππώδη συμπτώματα μπορεί επίσης να εμφανιστούν. Από την εκ παραδρομής

ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να προκληθεί γενικευμένη μυϊκή αδυναμία ενώ σε βάθος χρόνου μπορεί να αναπτυχθούν αντισώματα που δεσμεύουν την τοξίνη και ενοχοποιούνται για απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος. Η μεγάλη δόση έγχυσης και οι συχνές εγχύσεις σε μεσοδιαστήματα μικρότερα των 3 μηνών θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων.

Βιβλιογραφία

1. Termsarasab P, Thammongkolchal T, Frucht SJ. Medical Treatment of dystonia. *J Clin Mov Disord* 2016;3:19.
2. Fahn S. High dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology*. 1983;33:1255-61.
3. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord*. 2013;28:1001-12.
4. Hwang WJ, Calne DB, Tsui JK, de la Fuente-Fernandez R. The long-term response to levodopa in dopa-responsive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001;8:1-5.
5. Nygaard TG, Marsden CD, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. *Neurology*. 1991;41:174-81.
6. van den Heuvel CNA, Tijssen MA, van de Warrenburg BP, Delnooz CC. The symptomatic treatment of acquired dystonia: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract*. 2016. doi:10.1002/mdc3.
7. Gimenez-Roldan S, Mateo D, Martin M. Life-threatening cranial dystonia following trihexyphenidyl withdrawal. *Mov Disord*. 1989;4:349-53.
8. Greene PE, Fahn S. Baclofen in the treatment of idiopathic dystonia in children. *Mov Disord*. 1992;7:48-52.
9. Bonouvrie LA, van Schie PE, Becher JG, van Ouwkerk WJ, Reeuwijk A, Jeroen Vermeulen R. Effects of intrathecal baclofen on daily care in children with secondary generalized dystonia: a pilot study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15:539-43.
10. Narayan RK, Loubser PG, Jankovic J, Donovan WH, Bontke CF. Intrathecal baclofen for intractable axial dystonia. *Neurology*. 1991;41:1141-2.
11. Butler C, Campbell S. Evidence of the effects of intrathecal baclofen for spastic and dystonic cerebral palsy. AACPD Treatment Outcomes Committee Review Panel. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:634-45.
12. Hou JG, Ondo W, Jankovic J. Intrathecal baclofen for dystonia. *Mov Disord*. 2001;16:1201-2.
13. Marsden CD, Marion MH, Quinn N. The treatment of severe dystonia in children and adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47:1166-73.
14. Chen JJ, Ondo WG, Dashtipour K, Swope DM. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature. *Clin Ther*. 2012;34:1487-504.
15. Jinnah HA, Factor SA. Diagnosis and treatment of dystonia. *Neurol Clin*. 2015;33:77-100.
16. Bhidayasiri R, Tarsy D. Treatment of dystonia. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:863-86.
17. Dressler D, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chung TM, Frucht S, Garcia-Ruiz PJ, Kaelin A, Kaji R, Kanovsky P, Laskawi R, Micheli F, Orlova O, Relja M, Rosales R, Slawek J, Timerbaeva S, Warner TT, Saberi FA. Strategies for treatment of dystonia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123:251-8.
18. American Academy of Ophthalmology. Botulinum toxin therapy of eye muscle disorders. Safety and effectiveness. *Ophthalmology* 1989; 96 (Pt 2): 37-41.
19. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004900.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΨΙΜΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ

Κονιτσιώτης Σ.

Ιατρική Σχολή Παν/μίου Ιωαννίνων

THERAPEUTIC PROTOCOL FOR TREATMENT OF TARDIVE SYNDROMES

Konitsiotis S.

Department of Neurology. Medical School of the University of Ioannina

Εισαγωγικά

Στα όψιμα σύνδρομα εκτός από την κλασική όψιμη δυσκινησία υπάγονται επίσης και η όψιμη δυστονία, η όψιμη ακαθυσία, όψιμος τρόμος κ.ά. Τα δεδομένα στα οποία στηρίζονται οι συστάσεις προέρχονται από μελέτες κυρίως ή αποκλειστικά σε ασθενείς με όψιμη δυσκινησία.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να υποστηριχθεί το αν η διακοπή του υπεύθυνου νευροληπτικού ή η αλληλαγή σε «άτυπο» νευροληπτικό μπορεί να μειώσει την όψιμη δυσκινησία.

Η χορήγηση νευροληπτικών (όπως η ρισπεριδόνη) για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της όψιμης δυσκινησίας δεν μπορεί να συσταθεί γιατί τα νευροληπτικά απλά καταστέλλουν τα συμπτώματα, ενώ ταυτόχρονα συμμετέχουν τα ίδια στην δημιουργία/συντήρηση του προβλήματος.

Οι συστάσεις προέρχονται από δεδομένα χαμηλής/μέτριας ισχύος.

Θεραπεία της όψιμης δυσκινησίας

Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να χρησιμοποιηθούν στην θεραπεία της όψιμης δυσκινησίας

Κλιοναζεπάμ (0.25-6 mg/ημέρα)
Tabl 0.5 mg και 2 mg

Η θεραπεία ξεκινάει με μία χαμηλή δόση, 0.25-0.5 mg, μια φορά την ημέρα, προτιμότερα το βράδυ, και τιτλοποιείται αργά, διαιρεμένη σε τρεις δόσεις. Συνιστάται η χρήση να μην υπερβαίνει τους τρεις μήνες

Τετραβεναζίνη (12.5-200 mg/ημέρα)
Tabl 25 mg

Η θεραπεία ξεκινάει με μια μικρή δόση 12,5 mg, 1-2 φορές την ημέρα, και τιτλοποιείται ανά 4-7 ημέρες, διαιρεμένη σε τρεις δόσεις. Αν στην τιτλοποίηση διαπιστωθεί ικανοποιητικό αποτέλεσμα ή ανεπιθύμητες ενέργειες η τιτλοποίηση σταματάει.

Αμανταδίνη (100-300 mg/ημέρα)
Caps 100 mg, διαιρεμένο
σε τρεις δόσεις

Άλλα

Το EGb-761 δραστικό συστατικό από εκχύλισμα των φύλλων του φυτού ginkgo biloba, βρέθηκε αποτελεσματικό σε μια μελέτη σε νοσηλεύομενους ασθενείς με σχιζοφρένεια σε δόσεις 80-240 mg/ημέρα.

Η δευτετραβεναζίνη και η βαλβεναζίνη έχουν εγκριθεί από το FDA, για την θεραπεία της όψιμης δυσκινησίας.

Σημειώσεις

Η αμανταδίνη χορηγήθηκε σε ασθενείς που έπαιρναν και νευροληπτικό, και για διάστημα 7 εβδομάδων.

Η μακροχρόνια χορήγηση τετραβεναζίνης μπορεί να προκαλέσει παρκινσονισμό ή/και κατάθλιψη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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.

Appendix

Έχει δημοσιευθεί σε άλλο τεύχος του περιοδικού *Νευρολογία* (2014, τόμος 23, τεύχος 6)

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Στεφανής Λ.

Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

DIAGNOSTIC PROTOCOL FOR PARKINSON'S DISEASE

Stefanis L.

First Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital

Υποψία για νόσο Πάρκινσον πρέπει να τίθεται σε άτομο που εμφανίζει τρόμο, βραδυκινησία, δυσκαμψία, ή διαταραχές στάσης και βάδισης. Για την διάγνωση του Παρκινσονισμού, είναι απαραίτητη η βραδυκινησία, σε συνδυασμό με τουλάχιστον άλλο ένα χαρακτηριστικό σύμπτωμα/σημείο της νόσου, όπως δυσκαμψία τύπου μοιλυβδοσωλήνα ή τρόμος ηρεμίας. Ο Παρκινσονισμός μπορεί να οφείλεται σε άλλα αίτια, και απαιτείται προσεκτική λήψη του ιστορικού και κλινική εξέταση για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών που προκαλούν Παρκινσονισμό. Ειδικότερα, πρέπει να σταθμιστεί κατά πόσον υπάρχουν χαρακτηριστικά (π.χ. πρώιμες πτώσεις, πρώιμη έντονη προσβολή του αυτονόμου, πρώιμες διαταραχές λόγου ή απραξία κ.ά.) που μπορεί να υποδηλώνουν άτυπο Παρκινσονικό σύνδρομο. Πρέπει επίσης να σταθμιστεί η πιθανότητα να είναι ο Παρκινσονισμός φαρμακευτικός. Ενδείκνυται, επί υποψίας της νόσου, η παραπομπή σε ειδικό με εμπειρία στην διαφορική διάγνωση Παρκινσονικών συνδρόμων. Σε κάθε ασθενή με Παρκινσονισμό, μπορεί να γίνει μια εξέταση δομικής απεικόνισης του εγκεφάλου (κατά προτίμηση Μαγνητική εγκεφάλου) για τον αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτιών Παρκινσονισμού. Σε περιπτώσεις όπου δεν είναι ξεκάθαρη η διάγνωση (π.χ. απομονωμένος τρόμος, λήψη φαρμάκων που δυνητικά προκαλούν Παρκινσονισμό κ.ά.) μπορεί να πραγματοποιηθεί DAT-SCAN για την επιβεβαίωση εκφυλιστικής διεργασίας της μελαινοραβδωτής οδού. Επιλογή πάντως αποτελεί και η αναμονή και επανεξέταση του ασθενούς μετά από περίοδο αρκετών μηνών. Σε νέο ασθενή με Παρκινσονισμό, πρέπει πάντα να

εξετάζεται η περίπτωση της νόσου Wilson, με μέτρηση σερουλοπλάσμινης ορού, χαλικό σύρων 24ώρου και εξέταση κερατοειδούς με σχισμοειδή βυθία από οφθαλμίατρο.

Άρα, ο αλγόριθμος είναι:

1. Έχει ο ασθενής Παρκινσονισμό (βραδυκινησία συν δυσκαμψία ή τρόμο ηρεμίας);
2. Εάν ναι, αποκλείονται άλλα αίτια; Δεν υπάρχουν άτυπα χαρακτηριστικά;
3. Εάν ναι, υπάρχουν συνηγορητικά στοιχεία για νόσο Πάρκινσον (π.χ. χαρακτήρας τρόμου, μη κινητικά συμπτώματα, όπως υποσμία ή διαταραχή συμπεριφοράς κατά τον ύπνο REM);

Εάν ναι στα 1 και 2, μπαίνει η διάγνωση της ιδιοπαθούς ΝΠ, που ενισχύεται εάν υπάρχει και Ναι στην 3. Εάν υπάρχει αμφιβολία για την διάγνωση, μπορεί να διενεργηθεί DAT-SCAN (άπαξ). Η εξέταση θα μπορούσε να επαναληφθεί σε περίπτωση τεχνικών σφαλμάτων, ή σπανιότερα, σε περίπτωση οριακών ευρημάτων, και εφόσον υπάρχει ακόμη κλινικό ερώτημα, μετά από πάροδο τουλάχιστον δύο ετών.

Σε περίπτωση διάγνωσης ΝΠ, πρέπει να αποφασιστεί εάν είναι πρώιμη ή προχωρημένη. Στην πρώιμη νόσο, σταθμίζεται η ανάγκη έναρξης της θεραπείας ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Συνήθως όταν η νόσος έχει προκαλέσει επιπτώσεις στην λειτουργικότητα του ασθενή ή επιδείνωση της ποιότητας ζωής η θεραπεία πρέπει να προτείνεται να ξεκινήσει. Ο ασθενής εξετάζεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα (3-6 μήνες) και σταθμίζεται η ανταπόκριση στην θεραπεία.

Ερωτάται ο ασθενής και το περιβάλλον του για μη κινητικά συμπτώματα, ιδιαίτερα κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου, νοτική έκπτωση, διαταραχές αυτονόμου. Οι διαταραχές αυτές μπορεί να επιδέχονται ειδικών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Ερωτάται ο ασθενής και το περιβάλλον του εάν υπάρχουν παρενέργειες από τη ντοπαμινομιμητική θεραπεία. Σταθμίζεται επίσης εάν έχει μεταπέσει από πρώιμη σε προχωρημένη μορφή της νόσου. Στην πορεία της νόσου, μπορεί να επανεκτιμηθεί η διάγνωση σε περίπτωση που δεν υπάρχει ικανοποιητική ανταπόκριση στην θεραπεία με λεβοντόπα ή άλλα ντοπαμινομιμητικά φάρμακα.

Σε κάθε φάση της ασθένειας σταθμίζεται κατά πόσον ο ασθενής έχει ανάγκη από φυσιοθεραπεία, λογοθεραπεία ή εργασίαθεραπεία. Η σωματική άσκηση συνιστάται σε όλα τα στάδια της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Postuma et al. Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 30:1591-98, 2015
2. Nice Guidelines. Parkinson's Disease: Diagnosis and management in primary and secondary care, 2006

δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2018

- ❖ **4-7 September 2018: SSIEM 2018, Αθήνα**
- ❖ **21-23 Σεπτεμβρίου 2018: Θέματα Κλινικής Νευρολογίας 2018,**
Ινστιτούτο Πρόληψης - Εκπαίδευσης και Έρευνας Νευρολογικών Νοσημάτων, Ναύπλιο
- ❖ **27-30 September 2018: International Joint Israel-Greek Neuroimmunological Meeting,**
Hellenic Academy of Neuroimmunology (Helani) and the Israel Society (ISNI),
Chania, Crete
- ❖ **10-12 October 2018: ECTRIMS, Berlin, Germany**
- ❖ **17-20 October 2018: 11th World Stroke Congress, World Stroke Organization, Canada**
- ❖ **18-21 Οκτωβρίου 2018: 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας,**
Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Ηράκλειο Κρήτης
- ❖ **1-4 Νοεμβρίου 2018: 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων,**
Ελληνική Εταιρεία Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη
- ❖ **23-25 Νοεμβρίου 2018: Πανελλήνιο Διεπιστημονικό Συνέδριο:**
Ύπνος - Εγρήγορση: Ευεξία - Λειτουργικότητα - Ασφάλεια,
Ελληνική Εταιρεία για την Προαγωγή της Ψυχιατρικής και των Συναφών Επιστημών, Ναύπλιο
- ❖ **24 Νοεμβρίου 2018: 3^η Επιστημονική Ημερίδα με θέματα:**
Μέρος Α': Αναστρέψιμες Άνοιες Μέρος Β': Θεραπευτικές και Διαιτητικές Παρεμβάσεις
στην Άνοια, Νευρολογική Κλινική, Ιατρείο Άνοιας, ΓΝΘ Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη
- ❖ **16-19 Μαΐου 2019: 30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας,**
Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία, Ξενοδοχείο Άθως Παλάς, Χαλκιδική