

BOALA PARKINSON

SINDROAMELE EXTRAPIRAMIDALE :

SINDROM HIPERTON-HIPOKINETIC=PALEOSTRIAT

BOALA PARKINSON

SINDROAMELE PARKINSONIENE DE DIVERSE ETIOLOGII

SINDROMUL HIPOTON-HIPERKIETIC = NEOSTRIATUL

COREEA CRONICA HUNTINGTON

HEMIBALISMUL

SINDROM COREO-ATETOZIC

D.H.L.

Definitie:

BP este o afectiune *neurodegenerativa consecinta a unui proces neurodegenerativ difuz al SNC; primele leziuni apar in trunchiul cerebral inferior cu progresie ulterioara la celulele dopaminergice din mezencefal-locus niger pars compacta, precum si a altor structuri neuronale de la SNC, astfel incat Bp este caracterizata printr-un tablou clinic cu evolutie progresiva incluzand tulburari ale comportamentului motor precum si alte tulburari neurologice(cognitive, vegetative si de somn)*

Incidenta bolii in Europa 16-19/ 100.000 locuitori/an

Debutul tipic al bolii : 40-70 ani cu un varf de frecventa in jurul varstei de 60 ani; exista forme juvenile inainte de 30 ani

Evolutia bolii: 10-20 ani

TABLOUL CLINIC

Debutul – cu multi ani inaintea instalarii tabloului clinic.

Avand in vedere localizarea si extensia leziunilor degenerative de la nivel cerebral, debutul are loc cu mult inaintea semnelor clinice si o evolutie ulterioara de aproximativ 15 ani.

- **tipic:** 60 ani, initial simptome motorii unilat, predominant la mb sup, cu progresie lenta, cuprind si partea opusa, se amelioreaza sub L-Dopa
- **progresia BP:** - std preclinic (tulb GI)
 - std de prodrom (depresie, tulb de somn, anosmie)
 - semne si simptome caracteristice

Heiko Braak propune 6 stadii de boala
Stadializarea Braak, 2003

Std 1 (presimptomatic)

Leziuni dispuse in ncl dorsali visceromotori ai vagului, zona reticulata intermediara si/sau bulbul olfactiv telencefalic

Std 2 (presimptomatic)

Incluziile apar in ncl caudati ai rafeului, ncl reticular gigantocelular si locus coeruleus

Severitatea leziunilor este mai mare ca in std 1, cu extindere catre cortex

Std 3 (simptomatica)

Afectare neuronală in subst neagra pars compacta, ncl tegmentali pontopedunculari, amigdala, ncl hipotalamici tuberomamilari

Std 4 (simptomatic)

Progresia lez ajunge la ganglionii bazali

Apar afectare olfactiva detectabila, deficit de raspuns la stimulii emotionali, disfunctia sistemelor visceromotorii si endocrine, diminuarea functiilor cognitive, inclusiv dementa

Std 5 si 6

Extinderea lez la cortexul cerebral, incluzand ariile de asociatie senzitiva, prefrontale, ariile senzitive, premotorii, motorii

ETIOPATOGENIE

B.P-proces degenerativ al SNC in care primele leziuni apar in trunchiul cerebral unde determina degenerescenta celulelor dopaminergice din substanta neagra mezencefalica (pars compacta) suficient de mare pentru a dezorganiza sistemul de control al activitatii motorii de la nivelul ganglionilor bazali. Aceste fenomene degenerative celulare care produc modificari functionale sunt considerate a fi rezultatul alterarilor structurale ale unor proteine celulare, alterari care apar fie printr-un defect genetic demonstrat (ex. a-synucleina, parkin, ubiquitin-carboxi-terminal-hidrolaza, DJ-1), fie printr-un posibil factor toxic care conduce printr-o serie de verigi patologice (in care stress-ul oxidativ are rol important) duc la moarte celulara prin apoptoza.

Existenta leziunilor degenerative si in alte structuri ale snc explica tabloul clinic al B.P. care include atat modificari ale comportamentului motor cat si alte tulburari neurologice (tulburari cognitive, de somn, vegetative, etc).

A. SEMNE MOTORII

- *tremor de repaus* - distal ,lent
 - de repaus
 - frecv de 4-7 cicli /s
 - predomina la mb sup („miscare de spiter” care face pilule),poate interesa barbia, limba, exceptional capul
 - se accentueaza la emotii,dispare in timpul somnului
 - diminueaza in timpul miscarilor voluntare
 - este evident la mb sup in ortostatiune si mers
 - La 25% pacienti – este absent
 - La 40-60% - apare si tremor *de postura* (mai rar *de actiune*)
 - *hipokinezia* (reducerea amplitudinii misc=reducerea numarului de miscari automate si voluntare=saracirea comportamentului motor)
 - *akinezia* (forma extrema a hipokineziei)
- in zona capului: **hipomimie**(facies fijat, clipit rar), **hipofonie**, alterarea vorbirii (demaraj greoi, accentuat catre sfarsitul propozitiei-festinatia vorbirii), **disfagie**

➤ la extremitati: reducerea indemanarii pt misc concomitente ale degetelor si picioarelor (tapping), **micrografie**(scris deformat cu litere din ce in ce mai mici), **tulb de mers** (mersul cu pasi mici,tarati, balansul bratelor pe langa corp diminuat), uneori cu fen de **freezing**(akinezie paradoxala =inghetare pe loc, care apare la intampinarea unor obstacole chiar minime), sau **kinezie paradoxala** (la emotii puternice poate sa urce scari , sa fuga sau chiar sa sustina o conversatie).Pacientii sunt incapabili sa ramana mult timp intr-o pozitie (**akatisie =stare de neliniste si agitatie continua a membrelor**).Blocajul motor =imposibilitatea de a initia mersul, de trece prin locuri stramte(holuri inguste) poate reprezenta o forma tranzitorie de akinezie.

- axial: dificultate la realizarea ortostatiunii si la intoarcerea in pat
- *bradikinezia* (incetinirea misc): scaderea vitezei de realizare a miscarilor(lentoare);uneori greu de diferentiat de hipokinezie;
 - *hipertonia- plastica,ceroasa=rigiditate musculara*
rigiditatea – pe grupe musculare flexoare si axiale = atitudinea in flexie = atitudine „in semn de intrebare”; semnul ”pernei” = in decubit, fara suport capul bolnavului cade foarte incet pe planul patului;
- obiectiv:- fen de roata dintata , semn Noica,
- reflexe de postura segmentare exagerate,
 - instabilitatea posturala*-pierderea cu usurinta echilibrului, cu fenomene de lateropulsie si in special de retropulsie involuntara,prin alterarea reflexelor care mentin ortostatismul; pacientii „alearga dupa centrul lor de greutate”
tulburarea de mers – este rezultatul atat al hipokineziei cat si al rigiditatii.

B . SEMNE NONMOTORII:

- *tulb cognitive*: destul de frecvente ;40%-70%din pacientii cu B.Pdezvolta tulburari cognitive pe parcursul bolii; sdr disexecutiv este caracteristic si consta in scaderea atentiei,tulburare de concentrare, incapacitate de planuire corecta a actelor motorii si actiunilor mai complexe.
- *dementa asociataBP*: poate apare la cel putin 2 ani de la debutul bolii Parkinson daca dementia este diagnosticata inaintea sau la mai putin de 2 ani de B.P. se considera ca dementia cu corpi Lewy.
- *psihice* – depresie (20-60%), frica (40%), halucinatii, confuzie, anxietate
- semne vegetative: - hTAo, constipatie, tulb usoare de evacuare a vezicii, minime dereglari ale temperaturii, seboree, disfunctie sexuala, hiperhidroza, edeme gambiere
- tulburari de somn(dissomnia)
 - foarte frecventa
 - dificultati la adormire
 - somnolenta diurna(agravata de medicatie)
 - poate sa mai apara si ca urmare a rigiditatii au ca urmare a epuizarii medicatei de peste noapte
- sindromul picioarelor nelinistite – care raspunde la medicatia antiparkinsoniana

Scale de apreciere: Hoehn si Yahr

Northwestern University Disability Scale (NUDS)

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Scala Hoehn si Yahr

- St I - simptomatologie unilaterala, cu disfunctie minora
- St II - simptomatologie bilaterala
 - disfunctie motorie minora
 - pastrarea echilibrului
- St III - afectarea echilibrului in tp mersului sau ortostatiunii
 - disabilitate generalizata de intensitate medie
 - activitate cotidiana usor restransa
- St IV - simptomatologie severa
 - mers posibil fara ajutor, pe distante limitate
 - nu se poate deservi singur in activitatile cotidiene
- St V - casexie
 - imobilizat la pat
 - necesita ingrijire permanenta

Dg pozitiv al bolii Parkinson

Criterii de confirmare

- **Bradikinezie**

si cel putin unul dintre:

- **Rigiditate musculara**
- **Tremor cu frecventa de 4-6 Hz**
- **Instabilitate posturala (*necauzata de o disfunctie primara vizuala, vestibulara, cerebeloasa sau proprioceptiva*)**

Criterii de sustinere

(cel putin 3, pentru BP definita)

- **debut unilateral**
- **tremor de repaus**
- **evolutie progresiva**
- **asimetrie persistenta (mai accentuat pe partea de debut)**
- **raspuns excelent la l-DOPA**
- **coree severa indusa de l-DOPA**
- **responsivitate la l-DOPA cel putin 5 ani**
- **evolutie clinica $\geq$ 10 ani**

Criterii de excludere

- AVC repetate cu sd. parkinsonian treptat evolutiv**
- Istoric de TCC repetate**
- Istoric definit de encefalita**
- Crize oculogire**
- Tratament neuroleptic la debutul simptomelor**
- Remisiune sustinuta**
- Simptome strict unilaterale dupa 3 ani**
- Paralizie supranucleara a privirii**
- Semne cerebeloase**
- Afectare vegetativa severa precoce**
- Dementa severa precoce cu tulb. de limbaj, memorie si de praxie**
- Semn Babinski**
- CT: tumora cerebrala / hidrocefalie comunicanta**
- Raspuns negativ la doze mari de levodopa
(daca se exclude un sd. de malabsorbtie)**
- Expunere la MPTP**

Dg suplimentar (paraclinic)

CT sau **IRM** neconcludent, relevant numai pt dg dif (hidrocefalia cu pres normala, microangiopatia cerebrala, PEIC, atrofia multisistematica)

PET sau **SPECT** pt cuantificarea aferentelor striatale dopaminergice (cu 18-fluor-DOPA), a consumului de glucoza cerebral (cu fluorodezoxiglucoza) si a receptorilor striatali de dopamina (cu IBZM-SPECT: Racloprid-PET pt receptori D2, SCH23390 pt rec D1) – are semnificatie pt renuntarea la terapia L-DOPA in cercetarea stiintifica

Ex farmacologice: -test L-DOPA: 50 mg L-DOPA (Madopar) x 3/zi pe stomacul gol 2-4sapt, ulterior 100mg x 3/zi...

DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL AL BOLII PARKINSON

➤ **PARKINSONISM ATIPIC** (sdr. Parkinson-plus)

Paralizia supranucleara progresiva(Steel –Richardson-Olszewsky)

Atrofia multisistemica(sdr. Shy-Drager, degenerescenta strionigrica sau atrofia olivopontocerebeloasa)

Dementa cu corpi Levy

Degenerescenta cortico-bazala

➤ **PARKINSONISMUL SECUNDAR :**

Medicamentos : neuroleptice, metoclopramid, valproat, rezerpina, blocanti de calciu;

Vascular: lacune multiple in ganglioni bazali, b. Binswanger, hidrocefali, traumatisme craniocerebrale tumori cerebrale, B.Wilson, degenerescenta cronica hepatocerebrala

Infectios : b. Creutzfeldt-Jacob, encefalopatia HIV/SIDA

Toxic: intoxicatii cu mangan, monoxid de carbon, MPTP(metil-4 fenil tetrahidropiridinina)

➤ **PARKINSONISM DIN BOLI NEURODEGENERATIVE**

Dementa frontotemporală cu parkinsonism

Sdr „overlap” Alzheimer cu parkinsonism

Complexul Guam(SLA-PARKINSON-DEMENTA_

Boala Huntington(forma cu rigiditate

Boala Hallervorden-Spatz

Dg diferencial al tremorului

- **Tremorul esential (Boala Minor)**

- caracter heredofamilial in 50% cazuri, transm AD, mai frecvent la barbati
- bilateral, discret in repaus si evident de regula in miscare, intereseaza predom capul (misc de negatie mai frecv decat de afirmatie) si mb sup
- mersul nu e niciodata afectat, scrisul este tremurat, micrografic, vocea tremurata
- frecventa este > ca in BP (7-11 c/s)
- debut precoce (<40 ani) / tardiv (>60 ani)
- semne extrapiramidale sunt evidente doar la debutul tardiv
- nu rasp la trat cu L-DOPA si evolueaza timp indelungat fara sa asocieze si alte semne

- **Tremorul postural** - poate fi det de:

- stress, anxietate, oboseala, emotii
- medicatie psihotropa: litium, antidepresive triciclice, amfetamine
- betaagonisti
- ac valproic
- cicloserine
- agenti dopaminergici
- toxice: alcool, arsen, bismut, mercur, brom
- cauze endocrine: hipoglicemii, tireotoxicoza, feocromocitom

- **Sdr pseudobulbar** – sdr extrapiramidal + tulb de fonatie si deglutitie + abolirea refl de fund de gat + tulb psihice caract
- **Tremorul senil** –caracter constant, amplitudine mai redusa si frecventa mai rapida
 - localizare la nivelul capului, cu afectarea barbiei, buzelor , limbii
 - se asociaza de obicei cu dementa, iar rigiditatea este absenta
- **Tremorul alcoolic** –ritm neregulat,frecventa mai mare, localizat frecvent la maini si mai rar la fata(apar frecvent dimineata); se insoteste de tulburari psihice, fenomene digestive si polinevritice.

Tremorul psihogenic

- caracter complex, modificabil in fct de statusul psihic
- raspunde la medic placebo, psihoterapie.

Tratamentul bolii Parkinson

Trat nonfarmacologic:

- **educarea pacientului** – cunoasterea bolii, stadializarii acesteia, prognosticului vital si functional, afilierea la organizatii specifice
- analiza **aspectelor emotional-afective in echipa cu un medic psihiatru**
- **exercitarea profesiei** – optimizarea sau redirectionarea profesionala
- **ex fizic**
- **regim alimentar** echilibrat, cu o cant suficienta de lichide si fb vegetale; restrictie proteica in stadiile tardive cu complicatii motorii, cand absorbtia competitiva dintre aminoacizii alimentari si L-DOPA poate modifica efectul acesteia.

Tratament farmacologic

Optiuni terapeutice:

1. *Dopaminergice* cresc transmiterea dopaminergica prin :
 - I. cresterea concentratiei dopaminei sinaptice (***L-DOPA***)
 - II. ***agonisti dopaminergici (ergolinici sau nonergolinici)*** cu selectivitate diferita pt subtipurile de rec de dopamina
 - III. cresterea eliberarii de dopamina in fanta sinaptica
 - IV. blocarea recaptarii de dopamina
 - V. inhibitia degradarii dopaminei
2. *nondopaminergice- ***anticolinergice**** si medicamente care modifica activitatea sinaptica a altor neurotransmitatori (***serotonina, glutamat, noradrenalina, GABA***)
3. *neuroprotectoare*-unele medicamente de mai sus au ef neuroprotectoare
4. *terapii medicamentoase in dezvoltare*
5. *interventii chirurgicale*
 - *ablative*
 - *stimulare cerebrala profunda*
 - *de transplant celular*

L-DOPA

-precursorul levogir natural al dopaminei care traverseaza bariera hemato-encefalica si este convertit in dopamina de aminoacid-decarboxilaza in neuronii dopaminergici; neuroni si receptori dopaminergici se afla si in periferie, iar stimularea lor este responsabila de aparitia efectelor adverse precum:greaata, varsaturile,tahicardia, aritmiile, hTA, constipatia .De aceea, pentru reducerea acestor efecte se impune asocierea L-dopa cu inhibitori periferici de decarboxilaza(carbidopa sau benserazida); astfel se folosesc doze mai mici de l-dopa, dar care trec in procent mare in sistemul nervos central.

- *Generice si preparate:*

- Madopar(benserazid + L-DOPA) – 25/100mg, 50/200mg, Madopar HBS 125mg, forma dispersabila de Madopar 25/100mg
- Nacom (carbidopa + L-DOPA), Isicom, Sinemet 25/100mg, 25/250mg
- Duodopa – gel pt adm jejunala continua a L-DOPA 20mg/ml + Carbidopa 5mg/ml

- **Actiune:**

- Ef favorabil akinezie>rigiditate>tremor
- Mai putin favorabil: tulb de mers, dizartrie, tulb vegetative
- Scaderea actiunii dupa 3-5 ani, cu aparitia complicatiilor
- Ef neurotoxic controversat, prin producerea de radicali liberi in procesul metabolizarii dopaminei

- **Indicatii:**

- BP
- *Dozaj: 100-1000mg/zi; se initiaza cu 50mg x 3/zi, cu crestere la 100mg x 3/zi; cresterea brusca det complicatii neuropsihice, scaderea brusca – sdr akinetic-rigid acut si precipitarea unui sdr neuroleptic malign-like.*
- *EA:*
 - ✓ *neurologice:* tulb de somn, diskinezii, fluctuatii motorii
 - ✓ *psihice:* neliniste, anxietate, agresivitate, halucinatii, depresie, stari hipomaniacale
 - ✓ *generale:* greata, varsaturi, anorexie, constipatie, hepatocitoliza pasagera, cresterea FA, ureei, creatininei, aritmii, tahicardie, hTAo (30%), ↑TA, modif pasagere ale hemogramei-leucopenie, granulocitopenie, tromocitopenie, anemie hemolitica, polakiurie, incontinenta, transpiratii, uscaciunea gurii, scadere in G
 - ✓ *atentie:* la pac cu glaucom cu unghi inchis- cotroale regulate

Contraindicatii:

- *absolute: IC grava, IH, IR, I de maduva osoasa, adm concomitenta de IMAO-A (risc de crize hipertensive) (pauza 14 zile) sau rezerpina, psihoze, primele luni de sarcina*
- *relative: glaucom cu unghi inhis, tireotxicoza, tahicardii, IM vechi, UG, AB*
- *se intrerupe cu 5-6 h inainte de o interventie chirurgicala si se reia dupa 3-4 zile*

Complicatiile tardive ale tratamentului cu L-Dopa: complicatiile motorii (si non motorii) si diskineziile. Fluctuatiile motorii sunt:

- fenomenul „wearing-off”-aparitia fenomenelor parkinsoniene inaintea administrarii dozei de l- dopa ca urmare a epuizarii efectului dozei de l-dopa anterioare (prin scaderea progresiva, probabil, a numarului de neuroni dopaminergici); exista si „wearing-off” non-motor=fenomene senzitive (dureri, crampe) sau depresie
- fenomenul „on-off”-instalarea brusca a simptomelor parkinsoniene la un pacient aflat in „on”
- fenomenul „delayed-on”-efectul terapeutic apare mai tarziu sau deloc
- fenomenul „no-on”-esec de doza

- diskinezii-miscari involuntare complexe, neregulate, de diverse tipuri (coreoatetoză, distonii); pot fi:
 - de varf de doză - apar în perioada de „on” ca urmare a unui exces temporar de dopamină la nivelul striatului;
 - difazice - apar la începutul și la sfârșitul perioadei „on”
 - distonia perioadei „off” - distonia matinală

Factorii de risc ptr. apariția complicațiilor motorii și non-motorii sunt:

- durata bolii - cu cât durata e mai îndelungată, riscul de apariție e mai mare
- dozele zilnice de L-dopa (>300-600mg)
- severitatea bolii
- debutul precoce al bolii Parkinson

Agonistii dopaminergici

- **ergolinici: bromocriptina, cabergoline, lisurid, pergolid**

- **nonergolinici: pramipexol, ropinirol, piribedil, rotigotina**

Bromocriptina

Generice: Pravidel –2,5/5/10mg

Actiune - stimuleaza rec D2, inhiba usor rec D1, stim rec adrenergici si serotoninergici, inh secretia de prolactina si hormon somatotrop

Doze: initial 1,25mg x 3/zi, cu crestere progresiva la 3-4 zile → 15-60mg/zi

EA: greturi, varsaturi, constipatie, ameteli, hTAo, confuzie, halucinatii, disomnii, numai derivatii de ergot: livedo reticularis, fen Raynaud, eritromegalie, fibroza pulm si retroperitoneala reversibila/ partial revers

CI: absolute – hipersensibilitate; relative: psihoze, boli card grave, IH, IR, UG, conducere autovehicole

Pramipexol

Generice: Mirapexin cp cu eliberare imediata 0,088/0,18/0,35/0,7/1,1 mg prelungita 0,26/0,52/1,05/2,1/3,15mg;

Oprymea 0,088/0,18/0,35/0,7/1,1 mg

Actiune - stimuleaza rec D3>D2>D4, cu o mica intensitate rec D1, moderata asupra alfa2-adrenorec; ef neuroprotector in vivo

Doze: Mirapexin 0,088 x 3/zi(sau 0,26mg/zi), se va dubla sapt →4,5mg/zi

EA: atacuri de somnolenta, insomnii, greturi, cefalee, halucinatii, diskinezii, tulb de control al impulsurilor

Ropinirol

Generice: Requip 0,25/0,5/1/2/5mg; Requip Modutab 2/4/8mg

Actiune - stimuleaza rec D3>D2, afinitate redusa pt rec opioizi; ef antidepresiv, anxiolitic, neuroprotector

Doze: Requip 0,25mg x 3/zi, cu dublarea dozei la o sapt → 24mg/zi

Requip Modutab 2mg/zi in doza unica → 4mg/zi in sapt 2 → titrare cu 2-4mg la 2 sapt

EA: idem

Piribedil

Generice: Pronoran 50mg

Actiune - stimuleaza rec familiei D2 si partial pe rec alfa2-adrenergici; efecte remarcabile asupra tremorului, amelioreaza instabilitatea posturala si tulb de mers

Doze: 1-3 cp/zi titrate in interval de 1-3 sapt

EA: idem

Apomorfina

Actiune: cel mai puternic agonist dopaminergic, stimuleaza, ca si dopamina , ambele tipuri de rec D1 si D2; ca medicatie de urgenta in starile „off”

Doze: adm sc,im, sublingual, po, intrarectal, transdermal, ef rapid, de scurta durata

EA: greturi intense, noduli cutanati si ulceratii la locul inj

Rotigotina

Generice: Neupro patch 1/2/3/4/6/8mg

Actiune – stimuleaza toti rec dopaminergici, agonist al rec alfa-adrenergici, partial agonist al celor serotoninergici

Doze: BP incipienta 2mg/24h, crestere sapt cu 2mg/24h → max 8mg/24h

BP avansata 4mg/24h , crestere sapt cu 2mg/24h → max 16mg/24h

Sdr picioarelor nelinistite 1mg/24h, crestere sapt cu 1mg/24h

EA: idem, reactii locale

Anticolinergice

Generice: Trihexyphenidyl hidroclorid (Romparkin, Artane 2/5mg)

Benztropine mesylate (cogentin)

Biperiden hidroclorid (Akineton 2/4mg-tb, sol inj f 1ml=5mg)

Actiune : blocarea rec muscarinici periferici si centrali; act mai ales asupra tremorului > rigiditatii

Indicatii: BP, sdr park iarogen, intoxicatii cu nicotina sau derivati organo-fosforici

Doze: Romparkin 0,5-1mg x 3/zi → 6-15mg/zi

Benztropina 1mg x 3/zi → 1-6mg/zi

Akineton 4-6mg/zi

EA:

Generale: tulb de mictiune (retentie), constipatie, glaucom, scaderea sudoratiei, uscaciunea gurii, eritem, tulb de acomodare, scaderea TA la adm parenterala, farmacodependenta, reactii de fotosensibilizare

Neurologice: vertij, tulb de memorie, diskinezii, ataxie, tulb vizuale si de vorbire

Psihice: obnubilare, agitatie, oboseala, anxietate, delir (apar mai ales la varstnici)

Cl: absolute: HBP, glaucom cu unghi inchis, stenoze mecanice gastroint, megacolon; *relative:* dementa, dezorientare, tulb de evacuare a vezicii urinare, tahiaritmii, convulsii, adm cu atentie la pac cu AB, BPOC, tahicardie, hTA, HTA, hipertiroidism, BCI, ICC, UG, colita ulcerativa

Interactiuni:

- Poate accentua act anticolinergica a antihistaminicelor si spasmoliticele
- Accentueaza act central-nervoasa a petidinei
- Accentuarea diskineziilor datorate L-Dopa, a diskineziilor tardive datorate neurolepticelor

Amantadina (Antagonist NMDA)

Generice: Viregyt 100mg

Actiune: cresterea eliberarii de dopamina din terminatiile presin, ef anticolinergice (evidentiate in vitro la doze mai mari decat cele terapeutice), blocant de mica afinitate a rec NMDA (actiune antiglutamat), amelioreaza simptomele parkinsoniene cu exceptia tremorului, mai eficient decat anticolinergicele, ef neuroprotectoare

Indicatii: BP, preventia si trat diskineziilor induse de L-DOPA, afectiuni functionale cerebrale si stari postcomatoase, pt cresterea vigilenței, in SM pt oboseala prematura

Doze: 100mg/zi cu crestere sapt → 200-300mg/zi

EA:

Neurologice: vertij, tulb de somn, (nu se adm dupa ora 16), dezorientare, HIC, greata, scaderea pragului convulsivant

Psihice: psihoze cu aspect paranoid, neliniste, oboseala,cosmaruri

Generale: edeme, hipotonie, livedo reticularis, tahicardie supraventriculara, retentie de urina prin HBP, hTA, leucopenie, fotosensibilitate, rash, greata, anorexie

Inhibitori de COMT

Generice si preparate: Entacapone (Comtan) 200mg si Tolcapone (Tasmar)
100/200mg

Stalevo (L-DOPA-carbidopa-entacapone)

Actiune – inhiba catecol-o-metil transferaza, inhiba o-metilarea L-DOPA ; tolcapone actioneaza periferic si central; entacapone numai periferic

Indicatii: combinare cu L-DOPA la pacientii cu fluctuatii motorii

Doze: Entacapone 200mg la fiecare adm de L-DOPA → 2000mg/zi
Tolcapone 3 x 100(200)mg/zi

EA: neurologice: diskinezii, tulb de somn, sdr neuroleptic malign

Psihice: dezorientare, halucinatii

Generale: inapetenta, diaree, greata, hTAo, colorarea urinei in galben, cresterea transaminazelor, uneori hepatita fulminanta sub Tolcapone, → controale transaminaze inainte, apoi lunar in primele 6 luni, intrerupere la aparitia icterului sau cresterea > de 5 ori a coeficientului ALT/SGPT

CI: IH, IR grave

Interactiuni:

- Valori crescute ale altor medic metabolizate de COMT (∞ - metil-dopa, dobutamin, apomorfina, adrenalina, izoprenalina)
- Posibile interactiuni cu warfarina
- Atentie la asocierea cu inhibitori selectivi de repreluare a noradrenalinei (desipramin, maprotilin, venlafaxin)

Inhibitori de MAO-B

Generice si preparate: Selegilina (Deprenyl 5mg, Antiparkin 5mg)
Rasagilina (Azilect) 1mg

Actiune: inhiba ireversibil MAO-B, reduce restocarea dopaminei, prelungirea T_{1/2} a dopaminei, ef amfetaminic stimulent, posibil ef neuroprotector

Indicatii: terapie de asociere cu L-DOPA, in monoterapie la debut intarzie progresia bolii

Doze: 5mg x 2/zi Selegilina (nu se adm seara); 1mg/zi Rasagilina

*EA: **Neurologice:*** accentuarea EA ale L-DOPA

Psihice: halucinatii, obnubilare, insomnie, anxietate, reducerea capacitatii de a conduce autovehicole

Generale: greata, hTAo, transpiratii; doza de 10mg/zi Selegilina → cresterea mortalitatii (2 studii)

CI: sarcina, HTA, tireotxicoza, feocromocitom, glacom, HBP, aritmii, BCI, psihoze, dementa, trat cu fluoxetin (doar dupa o pauza de 5 sapt)

Interactiuni:

- accentueaza act medicamentelor de temperare centrala, alcool, amantadina, efectele sec ale anticolinergicilor
- nu se combina cu antidepresivele (inhibitori de recaptare ai serotoninei)

TRATAMENTUL SIMPTOMELOR NON-MOTORII

- **Depresie asociată** - un **antidepresiv triciclic** cu supraveghere cardiologică dat fiind riscul de cardiotoxicitate/un **inhibitor selectiv de recaptare a serotoninei** – este total contraindicată însă asocierea acestuia din urmă cu un inhibitor de MAO-B (rasagilină sau selegilină).
- **Dementă asociată** - **inhibitori de colinesteraze** (de elecție fiind **rivastigmina** (nivel A)/**donepezilul** (nivel C)/**galantamina** (nivel C) + trebuie eliminate din schema de tratament medicamentele care pot agrava simptomele cognitive (anticolinergice, amantadină, antidepresive triciclice, oxibutinină, benzodiazepine).
- **Tulburări psihotice**
 1. de elecție **clozapina** (nivel A), în doze de 25-100 mg/zi, cu monitorizarea strictă a hemoleucogramei, întrucât poate induce într-un procent mic (0,38%) de cazuri leucopenie cu agranulocitoza/**quetiapina** (nivel B)
 - 2 **inhibitorii de colinesterază** - **rivastigmina** (nivel B)/**donepezilul** (nivel C).

➤ **Tulburări ale somnului** - disomnia parkinsoniană poate fi partial prevenită prin utilizarea medicatiei antiparkinsoniene (în particular L-DOPA cu eliberare controlată, levodopa asociată cu inhibitor de decarboxilază si ICOMT sau agonisti dopaminergici cu eliberare controlată).

1. *somnolenta diurnă* (determinată de modificări patogenice legate de procesul neurodegenerativ dar si de unele medicamente antiparkinsoniene, sedative si antidepresive) - substante stimulante precum suplimentarea de **cofeină**, medicamente vigilizante (**metilfenidat** 5-10 mg/zi sau **modafinil** 100-200 mg/zi – încă neînregistrate în România).

2. *Tulburarea comportamentală a somnului REM* - **clonazepam** (0,5-1 mg) seara.

Tratamentul chirurgical

- **leziuni ablativ (interventii stereotaxice)** – pt tremor → ncl talamic ventrolat controlat, in GP posteroventrolat; pt simptome axiale si diskinezii → palidotomie posteroventrolat
- **stimulare cerebrala profunda** –pt tremor → in talamus si ncl subtalamic; pt simpt axiale si diskinezii → gl palid sau ncl subtalamic;
- **transplant de mezencefal fetal uman, mezencefal fetal porc, cel stem sau cel din corpul carotidian cu/fara factori trofici**

Evolutie

- sub trat cu L-DOPA speranta de viata se apropie de a persoanelor normale
- in medie 20 ani pana la imobilizare
- dupa 7 ani de terapie cu L-DOPA, gradul de handicap corespunde celui de la inceputul terapiei
- tremorul este adesea progresiv si raspunde cel mai putin la terapie dopaminergica

COREEA CRONICA HUNTINGTON

Coreea se caracterizeaza prin miscari involuntare, continue, neregulate, bruste, la intamplare, care afecteaza partea distala a membrilor si par sa treaca de la o parte la alta a corpului. Uneori se pot asocia cu o componenta distonica distala la nivelul pomembrilor(coreoatetozia).

Etiologia coreei; genetice (Huntington), metabolice, medicamentoase, toxice, imunologice(Sydenham) , traumatice, vasculare, infectioase.

Coreele mai sunt impartite in:primare(cu determinism genetic sau din bolile neurodegenerative) si secundare(ca urmare a unei alte afectiuni, a medicamentelor, a toxicelor).

Coreea cronica Huntington este o boala neurodegenerativa cronica, progresiva, ereditara,transmisa autozomal dominant cu penetranta completa. Gena responsabila se gaseste la capatul scurt al cromozomului 4(4p16.3) si poarta numeleIT15. Defectul genetic consta in repetitia anormala a tripletului nucleotidic CAG(citozina-adenina-guanina) care codifica glutamina. Proteina codificata de IT15 se numeste huntingtina, dar functia ei normala nu e cunoscuta inca.Posibilitatea aparitiei bolii este reprezentata de repetarea de minim 35 de ori a tripletului CAG, ceea ce conduce la aparitia unei secvente lungi poliglutaminice in moleculele de huntingtina.Cu cat acest lant este mai lung, cu atat debutul bolii este mai precoce.

Fiziopatologie

Huntingtina modificata se acumuleaza initial intracitoplasmatic deoarece nu mai poate fi epurata de sistemul ubiquitina-proteazom; ulterior dupa un proces de proteoliza selectiva este transportata la nivel nuclear unde formeaza agregate care conduc la moarte neuronală. Pierderea neuronală este localizata in anumite regiuni ale snc, in special nucleul caudat si putamenul, urmand scoarta cerebrala, mai putin cerebelul, talamusul si nucleul amigdalian, cu glioza secundara progresiva in regiunile afectate.

Diagnostic pozitiv: triada simptomatica (tulb de comportament, dementa, miscarile coreice) si caracterul eredo-familial. Diagnosticul prenatal este posibil din luna a 2 a de sarcina prin analiza structurii genei IT15, cu determinarea numarului de triplete CAG.

Tablou clinic

Debut –in jur de 35-45 ani, cu simptomatologie psihiatrica si neurologica.

Faza initiala-tulburare de comportament(iritabilitate,impulsivitate, agresivitate,deficit de atentie, tulburare de concentrare), igiena deficitara, comportament sexual nepotrivit, alterarea relatiilor sociale. Apar miscari coreice sau atetozice, uneori insotite de distonie si akinezie.

Faza intermediara-agravarea progresiva a tulburarilor cognitive pana la dementa; apare tulburarea de mers (mers de paiata) si caderi frecvente.

Faza avansata- la tabloul clinic descris se adauga scadere in greutate pana la cachexie,afectare grava a controlului motor; se ajunge la akinezie si in final la deces datorita complicatiilor decubitului prelungit, prin suicid sau datorita leziunilor intracraniene posttraumatice.

Forma juvenila WESTPHAL-debut inainte de 20 de ani

Clinic –bradikinezie, hipertonie, mioclonus, tremor intentional, crize epileptice. Este o forma grava de boala si cu evolutie rapid progresiva.

Tratament -etiologic nu exista.

-simptomatic-valproat de sodiu,neuroleptice,haloperidolul, tiapridalul(risc de a produce diskinezie tardiva ce poate agrava tabloul clinic motor).

Evolutie -10-20 ani.

BOALA WILSON

Boala Wilson (degenerescenta hepatolenticulara) boala ereditara cu transmitere autozomal recesiva, care apare ca urmare a tulburarilor biochimice in metabolismul cuprului. Gena mutanta se afla pe cromozomul 13 si codifica o proteina transportoare a cuprului la nivel hepatic(ATP7B) care are rolul de a elimina cuprul in caile biliare

Metabolismul cuprului

Dupa absorbtia cuprului la nivel intestinal, acesta ajunge in circulatia hepatica si apoi hepatocit care regleaza homeostazia lui; excesul de cupru este eliminat in bila, iar cuprul necesar pentru functiile tisulare este transferat in circulatia sistemica. In plasma , cuprul circula legat de ceruloplasmina (sintetizata tot la nivel hepatic). Gena care codifica ceruloplasmina este situata pe cromozomul 3, defectul proteinei transportoare producand scaderea secretiei plasmaticice de ceruloplasmina.

Fiziopatologie

Ca urmare a scaderii capacitatii hepatice de a metaboliza cuprul, acesta se acumuleaza in ficat, creier, cord, rinichi si corneea. Acumularea la nivel hepatic produce necroza celulara si eliminarea acestuia in plasma unde fiind in exces se va depozita in tesuturile extrahepatice, inclusiv in ganglionii bazali, cortex, trunchi cerebral si cerebel, unde determina moarte neuronală progresiva. Din punct de vedere clinic, pe langa manifestarile neurologice, boala produce ciroza hepatica, nefropatie interstitiala cu insuficienta renala (la tineri), ocular- la nivelul cristalinului aspect „in floarea soarelui”, iar la nivelul corneei inelul Kayser-Fleischer (nu e patognomonic, dar daca exista semne clinice de boala, prezenta inelului e obligatorie).

Forme clinice ale sdr de panstriat (DHL-degenerescenta hepato-lenticulara)

- B. Wilson-apare mai frecvent in copilarie si adolescenta; debut insidios
- Pseudoscleroza Westphall-Strumpell-apare la adult, debut insidios si evolutie lent progresiva

Tablou clinic

Semnele neurologice –preced semnele generale

- tremorul predominant intentional de tip cerebelos

- miscari involuntare tip distonic

- dizartrie –frecventa ca simptom, care poate varia de la vorbitul exploziv la cel taraganat; poate apare hipofonia

- hipertonia extrapiramidala-la nivel axial,cefalic si in segmentul proximal al membrelor care invalideaza progresiv bolnavii;

- tulburari psihice-tulburarea personalitatii, depresie, iritabilitate, labilitate emotionala.

Paraclinic-biologic

- scaderea cupremiei la peste 50% din valoarea normala
- nivel seric scazut al ceruloplasminei la peste 90% din pacienti
- nivelul cuprului urinar crescut
- nivelul transaminazelor serice crescut la cei cu boala hepatica activa
- sumarul de urina-glicozurie si aminoacidurie in stadiile incipiente de afectare renala
- Ex oftalmologic-Kayser-Fleischer
- CT craniu- hipodensitate /atrofie la nivelul putamenului bilateral sau stergerea desenului caracteristic al ggl bazali
- RMN craniu-hiperintensitati in T2 la nivelul ggl bazali, cerebelului, talamusului,substantei albe; atrofie corticala cu dilatarea ventriculilor cerebrali.

Prognostic

- netratata , boala este letala
- ameliorare dupa 5-6 luni de tratament si continua aprox 2 ani, dupa care evolutia e stationara.

Tratament

- chelatori de cupru =D-penicilamina (cpr de 250mg); dozele se titreaza progresiv pana la 1mg/zi.
- regim alimentar prin excludera alimentelor bogate in cupru:ciuperci,ficat,fructe de mare, ciocolata, nuci.