

# BOLILE NEUROLOGICE EREDODEGENERATIVE

## GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

C.D. Popescu, D. Baltag, A. Constantinescu, V. Mihailovici,  
A. Rotar, B. Ignat  
*Clinica Neurologie, Spitalul de Recuperare, Iași*

Bolile degenerative sunt reprezentate de un grup de afecțiuni cu simptomatologie complexă, în al căror determinism sunt implicate mecanisme genetice și care presupune durata programată de viață a unor celule componente ale sistemului nervos. În ambele situații se perturbă sinteza intracelulară de proteine, ceea ce are ca rezultat moartea neuronală.

Aceste boli pot debuta la orice vârstă, adesea insidios cu semne clinice bilaterale cu progresivitate mai lentă sau mai rapidă. Deși sunt implicate oarecum selectiv anumite structuri anatomice și funcționale, simptomatologia se intrică și se amplifică în timp astfel încât clasificarea etiopatogenică a acestora este dificilă.

Pentru necesități practice, bolile eredodegenerative se pot clasifica astfel:

- A. boli degenerative cu predominanța sindromului demențial;
- B. boli degenerative cu predominanța crizelor epileptice;
- C. boli degenerative cu predominanța sindromului ataxic;
- D. boli degenerative cu predominanța deficitului motor.

### A. BOLI DEGENERATIVE CU SIMPTOMATOLOGIE DEMENTIALĂ

Demența degenerativă denuște o afectare deteriorativă psihologică și intelectuală progresivă, în absența tulburărilor de conștiință, a substanțelor psihoactive sau a oricăror alte afecțiuni medicale, neurologice sau psihiatrice care ar putea duce prin ele însele la astfel de deficite, și are drept consecințe afectarea gravă a vieții sociale și profesionale.

Proporția afectării diferitelor componente ale intelectului poate varia în funcție de structurile cerebrale lezate.

- Demența corticală – sunt afectate inițial memoria, praxia, prelucrarea vizuo-spațială, acțiunile (calculul, vorbirea, denumirea) și sunt menținute personalitatea, vigilența, ritmul psihomotor, inițiativa.
- Demența subcorticală – sunt afectate acțiunile central-executive (gândirea solicitantă/activă,

rapiditatea psihomotorie), acțiunile, și mai puțin afectate orientarea, vorbirea, memoria pasivă (recunoașterea).

- Demența frontală – afectează gândirea abstractă, planificatoare, discernământul, inițiativa, impulsurile verbale, personalitatea, fiind menținute memoria pasivă, acțiunile vizual-spațiale.

Bolile degenerative cu manifestare în principal demențială includ boala Alzheimer, demența fronto-temporală, boala Pick, atrofia corticală difuză non-Alzheimeriană, degenerarea talamică, boala difuză cu corpi Lewy, unele cazuri de boală Parkinson.

Ghidul va fi întocmit pentru toate tipurile de demențe prin colaborarea dintre Societatea de Neurologie și Societatea de Psihiatrie din România, pentru a exista un consens în modul de abordare a acestora de către cele două specialități.

### B. BOLI DEGENERATIVE CU PREDOMINANȚA CRIZELOR EPILEPTICE

#### Epilepsia mioclonică Tip Unverrich-Lundborg

Boală determinată genetic, cu transmisie autosomal recesivă; gena responsabilă este situată pe cromozomul 21q22.3; cu frecvență mai mare în țările baltice.

- *Anatomie patologică:* depopulări neuronale și glioză difuză, mai accentuată în cerebel, talamus medial și măduva spinării.
- *Clinic:*
  - Debut în copilărie sau adolescență (6-16 ani) prin crize mioclonice și tonico-clonice
  - Miocloniile sunt stimulate senzitiv și de mișcări voluntare
  - Demența este ușoară sau absentă la debut
  - Asociază în timp ataxie, tremor intențional
- *Examene paraclinice:*
  - EEG: creșterea activității beta, complexe vârf-undă
  - PE: creșterea amplitudinii P22 până la 40 mV, N30 până la 75 mV
  - Biopsie tegumentară: examinarea glandelor sudoripare (confirmarea corpusculilor legați de membrană)

- Confirmarea mutației: PCR în leucocitele sanguine
- *Diagnostic pozitiv*: tabloul clinic asociat cu biopsia cutanată pozitivă sau cu test genetic pozitiv.
- *Tratament*:
  - Anticonvulsivant – valproat (Fenitoina este contraindicată!)
  - Neuroprotecție cu antioxidanți
- *Evoluție*:
  - Ataxia imobilizează bolnavul la pat
  - Accentuarea marcată a dizartricii
  - Demența rămâne ușoară sau absentă
  - Supraviețuire: ani → decenii.

### Epilepsia mioclonică cu corpi Lafora

Boală cu transmitere genetică, autosomal recesivă, gena fiind situată pe cromozomul 6q24

- *Anatomie patologică*: incluziuni intraneuronale bazofile extraplasmaticice din poliglucosan (polimer de glucoză) = corpusculi Lafora; aceștia se găsesc în nucleii dințiți, trunchi, cortex cerebral, talamus, mușchi scheletici, miocard, ficat, glande sebacee.
- *Clinic*:
  - Debut în copilărie sau adolescență (10-18 ani)
  - Prin:
    - Crize epileptice majore,
    - Mioclonii
    - Demență progresivă
  - Miocloniile sunt inițial ușoare, se accentuează progresiv, adăugându-se crize epileptice majore, pe fondul unei degradări cognitive progresive.
  - În timp mai apar: ataxie, spasticitate
- *Examene paraclinice*:
  - Potențialele evocate somato senzitive – potențiale gigant
  - Biopsia cutanată – pentru evidențierea corpiilor Lafora în glandele sebacee.
- *Diagnostic pozitiv*: prin biopsie
- *Tratament*: anticonvulsivant (cu valproat)
- *Evoluție* nefavorabilă, cu deces înainte de vârsta adultă.

### Boli mitocondriale

Sunt boli cu transmitere genetică, numai pe linie maternă; mamele transmit mutația mitocondrială (mtADN) copiilor, dar numai fiicele o transmit mai departe.

Modificarea fiind la nivel mitocondrial, se produc perturbări în producerea de energie la acest nivel, mai evidentă în organele cu activitate metabolică mai intensă (SNC, mușchi, miocard).

Astfel, la nivel biochimic se produc 3 grupe de modificări:

- deficit de utilizare și transport a substratului
- deficit de cuplare a reacțiilor oxidare-fosforilare
- tulburări în lanțul respirator

### A. Sindromul MERRF (epilepsie, mioclonii, red ragged fibers)

- *Etiologie*: cel mai frecvent (70-80%) există o mutație punctiformă la nivelul mtADN 8344, dar nu toate mutațiile la acest nivel duc la un fenotip MERRF.
- *Clinic*:
  - debut la orice vârstă (7-75 ani) prin:
    - mioclonii – frecvent induse de acțiune, zgomot, excitanți vizuali
    - ataxie (a mersului, statică, a membrelor)
    - epilepsie (forme mixte: foale, GM, petit mal)
    - alte simptome (inconstant): hipoacuzie, atrofie optică, demență, migrenă, ataxie, lipoame cervicale
    - lipsește retinita pigmentară!
- *Examene paraclinice*:
  - Biopsie musculară (pentru colorație tricrom Gomori și citocrom C oxidază)
  - Examinarea biologiei moleculare a limfocitelor și a mușchilor
  - Puncție și examen LCR: creșterea inconsistentă a lactatului în LCR (și în ser)
  - EEG: modificări generale; complexe vârf undă în criză, predominant occipital
  - PE somatosenzitive: creșterea amplitudinii potențialelor.
- *Diagnostic pozitiv*: pe baza tabloului clinic asociat biopsiei musculare specifice, și/sau confirmarea mutației punctiforme a mtADN
- *Tratament*: etiologic – nu există
  - Pentru crizele comițiale și mioclonii: clonazepam, fenitoin sau valproat (vezi ghidul de practică pentru epilepsie).

### B. Encefalopatia necrozantă (boala Leigh)

- Boală cu transmisie genetică, cu mutație la nivelul mtADNului 8933
- *Patogenie*: se pare că există diferite defecte metabolice, nici unul caracteristic bolii; astfel s-a evidențiat un deficit de piruvat dehidrogenază – în unele cazuri, iar în altele un deficit de citocrom oxidază.
- *Anatomopatologie*: apar necroze spongiforme incomplete bilateral, simetric, asociate unor proliferări vasculare, reacții astrogliale și demielinizări la nivelul trunchiului cerebral, median periapeductal, pontin, talamic, în cerebel, ganglionii bazali. Corpusculii mamilari sunt reduși ca volum, invers decât în encefalopatia Wernicke.

- *Tablou clinic/forme clinice:*
  - Sugari și copiii mici: tulburări de dezvoltare psihomotorie, epilepsie, hipotonie musculară, atrofi optică, tulburări oculo-motorii, sindrom piramidal, ataxie
  - Rar: manifestări extrapiramidale de tip distonic
  - Tineri sau adulți (mai rar):
    - Convulsii focale, tulburări respiratorii centrale
    - Tulburări de vedere și oculomotricitate
    - Ataxie
    - Rar: distonie, miopatie, retard psihomotor
- *Examene paraclinice:*
  - Biopsie musculară (cu colorație tricrom Gomori și citocrom C oxidază) – frecvent modificările sunt ne semnificative.
  - Inconstant: creșterea lactatului și piruvatului în LCR
  - CT cerebral: leziune hipodensă în ganglionii bazali
  - IRM cerebral: leziuni hiperintense bilateral, simetric în imagini T2 ponderate, la nivelul trunchiului (median), periapeductal, punte, talamus, ganglionii bazali, cerebel. Este obligatoriu diagnosticul diferențial cu encefalopatia Wernicke, intoxicația cu oxid de carbon, boala Wilson, aminoacidurie.
  - Spectroscopia protonică MR: semnal crescut pentru lactat în ariile hiperintense T2
- *Diagnostic:*
  - Cert: numai prin biopsie cerebrală
  - Posibil: tablou clinic și IRM sau CT cerebral
  - Pentru forma infantilă: biopsie musculară pentru punerea în evidență a mutației de pe mtADN 8993
- *Tratament:*
  - Etiologic: s-a încercat cu doze mari de vitamina B1 (0,5 g/zi) și aspartat (0,5 g/zi)
  - Protezare respiratorie
  - Tratament anticonvulsivant

## Neurolipidoze

Constituie un grup de boli datorate acumulării intracerebrale de lipide. Unele afecțiuni au leziuni predominant în sistemul nervos, altele în sistemul reticuloendotelial.

### I. Ganglioziidoze

- Grup de boli ereditare, cu transmitere recesivă ce se caracterizează clinic prin asocierea:
  - demență progresivă
  - epilepsie
  - pierderea vederii

- leziunile organice sunt datorate acumulării de ganglioziide în sistemul nervos, ficat, splină, măduvă osoasă.
- *Forme clinice:*
  - a. *Tipul 1 (GM1):* datorat deficitului enzimatic de GM1- $\beta$  galactozidază
    - Prezintă două forme clinice, în funcție de vârsta de debut: în primii doi ani de viață sau în a doua copilărie; dintre acestea, numai prima formă prezintă crize comițiale!
    - Depunerile de ganglioziide fiind și în ficat, se asociază și hepato-splenomegalie
    - Diagnostic pozitiv: numai prin determinarea deficitului de GM1  $\beta$  galactozidază în culturile de leucocite sau fibroblaști.
    - Diagnostic prenatal: posibil
    - Tratament: numai simptomatic
  - b. *Tipul 2 (GM2)*
    - Prezintă 2 variante:
      - *Tay Sachs:*
        - Gena purtătoare e situată pe cromozomul 15q23-q24 și determină deficit de hexozaminidază A
        - Mai frecventă la evreii Askenazi
        - Debut în primele 6 luni de viață
      - *Sandhoff*
        - Gena purtătoare e localizată pe cromozomul 5q13
        - Determină deficit de hexozaminidază A și B
        - Debut juvenil (la 3-4 ani)
- *Clinic*, ambele forme se caracterizează prin:
  - Retard intelectual urmat de demență progresivă
  - Crize comițiale
  - Hipotonie, apoi spasticitate
  - Pierderea vederii (pată roșie retiniană) – poate lipsi în forma juvenilă
  - Se poate determina starea de purtător
  - Poate fi diagnosticată antenatal, prin amniocenteză
- *Diagnostic:*
  - În ser/în culturile de fibroblaști se evidențiază valorile scăzute ale hexozaminidazei
  - IRM și CT: atrofi corticală și dilatare ventriculară
  - Biopsie cerebrală și rectală: neuroni încărcăți cu lipide
  - *Tratament:* inexistent; s-au încercat injecții cu hexozaminidaza A, dar fără rezultat.

### II. Lipofuscinoza ceroidă neuronală

Boala determinată genetic (numai pentru formele juvenile a fost determinată gena, localizată pe cromozomul 16p12.1) este caracterizată de acumulare de

lipopigmenți în neuroni (axoni proximali și pericarion) și în celulele gliale. Depozitele sunt în special în cortex (hipocamp) și în ganglionii bazali.

- *Clinic:* se caracterizează prin:
  - demență progresivă
  - epilepsie mioclonică progresivă
  - spasticitate
  - ataxie
  - tulburări de vedere (retinită pigmentară, degenerare maculară) cu pierderea vederii.
- *Forme:*
  - Infantilă (debut la 2-3 ani), Bielschonesky-Jansky
  - Juvenilă (debut la 4-8 ani), Batten
  - Adultă (debut după 20 de ani), Kufs – nu are tulburări vizuale
- *Diagnostic pozitiv:* biopsie din piele, rect, care evidențiază depunerile osmofile granulare de lipopigmenți.

### Boala Alexander

- Este o leucodistrofie cu formare de fibre difuze Rosenthal, cu transmitere recesivă legată de sex, caracterizată prin demielinizare și deteriorare progresivă.
- *Etiologia* necunoscută, dar se pare că este un defect metabolic la nivel astrocitic
- *Anatomie patologică:* există o demielinizare difuză cu proliferarea astrocitelor și a celulelor oligodendrogliale primitive (care degenerază) și prezența depozitelor eozinofile de fibre Rosenthal în vecinătatea vaselor sanguine și la suprafața creierului.
- *Clinic:*
  - Caracteristici generale:
    - Retard psihomotor progresiv
    - Crize epileptice
    - Spasticitate
    - Macrocefalie
  - 3 forme clinice:
    - Infantilă – deces până la 3 ani
    - Juvenilă
    - Adultă
- *Diagnostic pozitiv:* biopsie cerebrală cu evidențierea fibrelor Rosenthal
- *Tratament:* simptomatic

### Boala Alpers

- Boală degenerativă, difuză a substanței cenușii cerebrale, cu caracter progresiv
- Probabil transmitere autosomal recesivă, dar există cazuri sporadice
- *Anatomie patologică:* atrofie cerebrală și cerebeloasă cu pierdere de celule nervoase și glioză
- *Clinic:*
  - Crize comițiale

- Mioclonii difuze la nivelul extremităților, încă din prima copilărie, urmate de tulburări de coordonare.
- Spasticitate progresivă
- Pierderea vederii: atrofie optică
- Retard în dezvoltarea somatică
- Microcefalie
- Poate asocia și tulburări hepatice (nu se știe cum)
- *Paraclinic:*
  - CT cerebral: atrofie cerebrală progresivă în special în lobii occipitali
  - Modificări ale PEV

### Sialidoza

- Boală cu transmitere genetică autosomal recesivă ce se caracterizează printr-un deficit de sialidază
- *Clinic:*
  - debut în copilăria tardivă – adolescență – adult tânăr
  - mioclonii
  - ataxie
  - pată roșie-cireșie la nivel macular
  - cataractă
    - forma dismorfică din copilărie asociază
      - tulburări mentale
      - modificări faciale și dismorfisme
- *Tratament:* miocloniile răspund bine la clonazepam sau la doze mari de piracetam

## C. BOLI DEGENERATIVE CU PREDOMINANȚA SINDROMULUI ATAXIC

Sunt grupe heterogene de aproape 50 de sindroame diferite, care au în comun trei criterii: determinismul genetic, sistematizarea leziunilor și calitatea procesului patologic (degenerescență lentă, fără necroză și fără fenomene inflamatorii). Dar limitele acestui capitol sunt prost definite datorită existenței formelor sporadice, impreciziei noțiunii de degenerescență și a necunoașterii tulburărilor biochimice responsabile de inducerea acestor leziuni.

Se împart în două grupe mari:

- eredoataxii (cu defect cunoscut/necunoscut)
- ataxie idiopatică

Clasificarea eredoataxiilor:

- cu transmitere autosomal recesivă (cu debut precoce, în decada 1 și 2)
  - Boala Friedreich
  - Ataxia prin carență de vitamina E
  - Ataxia cerebeloasă cu debut precoce (ACDP) cu reflexe idiomusculare păstrate
  - Ataxia cerebeloasă cu alte semne asociate:
    - cu hipogonadism, cu surditate, cu surditate și retardare, cu atrofie optică și retardare,

eventual și surditate și spasticitate (sd. Behr), cu retinită pigmentară eventual și surditate și retardare, cu cataractă și retardare (sindrom Marinescu Sjögren).

- Atrofie cerebeloasă (AC) cu tulburări ale metabolismului lipidelor (abetalipoproteinemie, boala Refsum)
- Atrofie cerebeloasă prin acumulare de lipide (gangliozidoza GM2 sialidoza, adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromatică)
- Atrofie cerebeloasă cu afectarea metabolismului aminoacizilor (boala Hartnup, boala „siropului de arțar“)
- Atrofie cerebeloasă cu hiperamonemie
- Atrofie cerebeloasă cu defect de reparație a ADN (ataxia-teleangiectazia, sindromul Cockayne).
- Cu transmitere X-recesivă (cu debut precoce, în decada 1 și 2)
- Cu transmitere autozomal dominantă (ACAD) (boala Nonne-Marie-Menzel)
- Fără transmitere genetică
  - Ataxia cerebeloasă idiopatică cu simptomatologie pur cerebeloasă (ACIC) (Marie-Foix-Alajouanine)
  - Ataxia cerebeloasă în cadrul unei atrofii multisistemice cu simptome auxiliare extrapiramidale și vegetative.
  - Ataxia simptomatică:
    - Abuz de alcool, intoxicații (fenitoin, metale grele, litiu)
    - Hipotiroidie
    - Hipovitaminoză E și B12
    - Boli inflamatorii (encefalită cerebeloasă)
    - Boli demielinizante (scleroza multiplă)
    - Paraneoplazii
    - Boli cerebrovasculare

### Boala Friedreich

- Reprezintă tipul cel mai frecvent de degenerare spinocerebeloasă, cu o prevalență de 0,4-4,7/100000 locuitori;
- Modul de transmitere este autozomal recesiv, gena fiind localizată pe brațul lung al cromozomului 9 și codând o proteină mitocondrială (frataxina) implicată în lanțul respirator (triplele repetate în primul intron al genei), dar formele sporadice sunt destul de frecvente.
- Tulburarea biochimică – este discutabilă (se incriminează o anomalie a complexului enzimatic al piruvat kinazei ce induce o tulburare de încorporare a acidului linoleic în membrana celulară).
- Leziunile predomină în măduvă și constau în alterarea simultană a axonilor și tecii de mielină, concomitent cu un important proces de glioză. Sunt afec-

tate celulele ganglionare mari din rădăcina posterioară, fibrele mari mielinizate din nervii periferici, cordoanele posterioare, tracturile spinocerebeloase, căile cortico-spinale și cerebelul (cortexul și nucleul dințat).

- *Tabloul clinic* este dominat de ataxie.
    - debutează în jurul vârstei de 12 ani prin tulburări de mers și evoluează progresiv. Ulterior sunt afectate membrele superioare (tremor intențional), apoi trunchiul, foarte rar capul. În final apare disartria de tip cerebelos.
    - Uneori este prezent nistagmusul
    - Semnul Babinski este prezent, dar tonusul este normal
    - Este afectată sensibilitatea profundă (simțul mioartrokinetic, percepția vibrațiilor, și într-o oarecare măsură, și sensibilitatea la presiune.
    - Reflexele osteotendinoase sunt diminuate sau lipsesc.
    - În aproximativ o treime dintre cazuri apare atrofia optică și 10% dintre pacienți prezintă surditate senzorială.
    - Deformările scheletice (picior scobit și cifoscolioză), deși sunt relativ independente de tulburările neurologice, ajung să caracterizeze semiologic afecțiunea.
    - Tulburările cardiace, decelabile în special prin ECG, apar precoce; în stadiile tardive se semnalează cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.
    - Demența nu face parte din tabloul clinic, dar în unele cazuri se observă o inteligență scăzută.
  - *Evoluția* este progresivă, mai mult sau mai puțin invalidantă.
    - coexistența relativ frecventă a unui diabet zaharat nu agravează prognosticul, în schimb tulburările cardiace pot influența prognosticul vital. Decesul survine prin infecții intercurrente sau ca urmare a insuficienței cardiace, excepțional printr-o criză neuro-vegetativă brutală.
- Asociații morbide: au fost descrise
- forme cu amiotrofii similare celor din neuropatia ereditară Charcot Marie-Tooth;
  - forme asociate unei atrofii optice (boala Behr);
  - forme asociate cu degenerescență tapeto-retiniană;
  - forme asociate cu cataractă.
- *Investigații paraclinice:*
    - Aspectul EMG în această afecțiune este de denervare cronică.
    - VCM sunt normale, iar VCS sunt normale sau ușor scăzute.
    - Biopsia musculară. Aspectele histologice în microscopia optică sunt comune amiotrofiilor de tip denervativ cu evoluție cronică și cu anumite

resurse regenerative. Atrofia T2 este prezentă, fibrele „target“ sunt mai puțin frecvente, observându-se uneori condensări ale markerilor mitocondriali în zona centrală a fibrei „core inversat“.

- Biopsia de nerv îmbracă aspecte de degenerescență axonală cu atingere preferențială a fibrelor mielinice mari, iar în fazele tardive ale bolii fibrele mielinice mici.
- Potențiale evocate somato-senzoriale: conducere periferică și (mai rar) centrală întârziată.
- Stimulare magnetică transcraniană: timp de conducere central motor prelungit.
- IRM: atrofia măduvei cervicale
- *Diagnosticul pozitiv:* tabloul clinic de ataxie și confirmare prin teste genetice
- *Diagnosticul diferențial* trebuie făcut cu:
  - ataxia determinată de carența de vitamina E
  - neuropatia ereditară senzitivo-motorie tip I și III
  - intoxicații exogene (alcool, fenitoin, metale grele, litiu)
  - sindrom paraneoplazic
  - encefalite cerebeloase
  - boli demielinizante
- *Tratament:*
  - neuroprotector – s-au tentat antioxidanți (N-acetilcisteina, seleniu) și vitamina E
  - simptomatic – gimnastică medicală
  - amantadina – pentru combaterea ataxiei, dar fără succes confirmat
  - verapamil – tratamentul tulburărilor de ritm cardiac și al cardiomiopatiei obstructive

### **Ataxia cerebeloasă autosomal dominantă (ACAD).**

#### **Boala Nonne-Marie-Menzel**

- Cuprinde un grup de tulburări ataxice ereditare, cu transmitere autosomal dominantă, heterogene din punct de vedere clinic și genetic, al căror debut se situează între 30 și 50 de ani (numai 10% din cazuri înainte de 25 ani), cu o prevalență de 1:100000 locuitori.
- Se remarcă o variabilitate a simptomatologiei clinice între bolnavii din aceeași familie și cei din familii diferite.
- Tabloul clinic este dominat de apariția unei ataxii cerebeloase lent progresive, constând în disartrie, tremor intențional al membrilor superioare, mers ataxic, la care se pot asocia: atrofie optică, oftalmoplegie, rigiditate, demență.
- Din punct de vedere patologic aceste ataxii cerebeloase sunt considerate a fi identice cu atrofia olivo-ponto-cerebeloasă, la care se asociază și degenerescența corpilor striati, a substanței negre și a *cortexului emisferelor cerebrale* (tipurile I, II

și IV). La tipul III se remarcă o atrofie pură a cerebelului și a olivelor inferioare.

- *Tipuri și tablouri clinice:*

- ACAD I se caracterizează prin ataxie cerebeloasă (AC) însoțită de atrofie optică, oftalmoplegie, simptome extrapiramidale, demență, amiotrofii.
  - Atrofia spinocerebeloasă 1 (ASC 1): anomalia genică este localizată pe cromozomul 6 (triplete repetate). Tabloul clinic este dominat de ataxie asociată cu oftalmoplegie, semne piramidale și extrapiramidale.
  - Atrofia spino-cerebeloasă 2 (ASC 2): anomalia genică este pe cromozomul 12. Manifestarea clinică este dominată de ataxie cerebeloasă și de disartrie, însoțite de semne piramidale și extrapiramidale discrete.
  - Boala Machado-Joseph (ASC 3): gena este localizată pe cromozomul 14 (triplete repetitive). Manifestarea clinică este dominată de ataxia cerebeloasă cu oftalmoplegie, la care se asociază semne piramidale, extrapiramidale și amiotrofii.
  - Atrofia spino-cerebeloasă 4 (ASC 4): gena este situată pe cromozomul 16. Se manifestă prin ataxie însoțită de mișcări anormale ale globilor oculari, polineuropatie axonală senzitivă și semne piramidale.
  - Atrofia spino-cerebeloasă 5 (ASC 5) – ACAD III (atrofie pură a cerebelului și olivelor inferioare). Simptomatologia este pur cerebeloasă (ataxie și disartrie).
  - Atrofia spino-cerebeloasă 6 (ASC6): localizarea genică este pe cromozomul 19 (triplete repetitive); alelic cu gena care determină ataxia episodică de tip 2.
  - Atrofia spino-cerebeloasă 7 (ASC 7) = ACAD II gena este localizată pe cromozomul 3 (triplete repetitive); tabloul clinic este dominat de ataxie asociată cu degenerescența pigmentară a retinei, oftalmoplegie și semne extrapiramidale.
  - Atrofie dento-rubro-palido-luisiană (ADRPL). Gena este localizată pe cromozomul 12 (triplete repetitive). Se manifestă clinic prin ataxie, coreoatetoză, distonie, mioclonii, crize de spasm, demență.
    - ACAD II = ASC 7
    - ACAD III = ASC 5
    - ACAD IV: ataxie cerebeloasă cu mioclonii și surditate.
- *Investigațiile paraclinice* arată:
  - investigațiile electrofiziologice (potențiale evocate senzitive, stimulare magnetică transcor-

- ticală, electroneurografia, electroretinografia) evidențiază participarea căilor spinale lungi precum și afectarea sistemului nervos periferic.
- IRM confirmă atrofia pontină, a nervilor optici, a cortexului cerebelos și a măduvei spinării cervicale, la care se asociază atrofia ganglionilor bazali și a creierului mijlociu.
  - Testele genetice și analiza ADN confirmă mutațiile corespunzătoare
  - *Diagnosticul pozitiv* se stabilește prin tabloul clinic, anamneza familială pozitivă și prin confirmarea mutației corespunzătoare.
  - *Tratamentul* neuroprotector și simptomatic similar celui din boala Friedeich. Pentru simptomele extrapiramidale se poate tenta tratament cu L-Dopa.
  - *Evoluția* este lent progresivă, ducând adesea la pierderea autonomiei de mers.

### Ataxia idiopatică cerebeloasă (AIC)

Cuprinde grupe heterogene de afecțiuni caracterizate prin sistematizarea electivă a leziunilor, prin dezvoltarea lentă și prin inconsistența caracterului familial (aici sunt incluse inclusiv unele ACAD apărute sporadic).

Se clasifică în două grupe:

- AIC cu simptome pur cerebeloase. Reprezintă 30% dintre manifestări. Se includ aici boala Marie-Foix-Alajouanine, atrofia cerebeloasă tardivă cu predominanță corticală. Neuropatologic și imagistic se evidențiază atrofia cortexului cerebelos.
- AIC cu simptome extracerebeloase. Cuprinde 70% dintre afecțiuni. Neuropatologic, leziunile sunt asemănătoare celor din atrofia olivo-pontocerebeloasă. La mulți pacienți se întâlnește atrofia cerebeloasă pură; posibil în cadrul unei atrofii multisistemice; IRM evidențiază modificări ale volumului și ponderării semnalelor din cerebel, pedunculii cerebeloși, punte, ganglionii bazali, măduva cervicală.
- *Explorările paraclinice* permit excluderea atrofiilor simptomatice.
  - hemograma – eritrocitele (acantocitoză);
  - biochimia sanguină:
    - GGT, TGO, TGP (alcoolism cronic)
    - Electroforeza lipidelor (abetalipoproteinemie)
    - Lactat (motocondriopatie)
    - TSH, T3, T4 (hipotiroidie)
    - Vitamina E (malabsorbție, carență de vitamina E)
    - Acid fitanic (boala Refsum)
    - VLFA (adrenoleucodistrofie)
    - Hexozaminidaza A (gangliozidoza GM2)
    - Alfa fetoproteina (sindrom Louis-Bar)

- Examenul LCR: anticorpi anti Yo, antiHu, anti Ri (atrofie cerebeloasă paraneoplazică); lactat, index IgG, anticorpi oligoclonali (scleroza multiplă)
- IRM: excluderea unei compresiuni supratentoriale, a unei boli cerebrovasculare în teritoriul vertebrobazilar, a unei scleroze multiple.
- *Diagnosticul clinic*: atrofie cerebrală progresivă cu debut după 25 ani, anamneză familială nesemnificativă, excluderea ataxiilor simptomatice.
- *Tratament*: simptomatic.

### Ataxia teleangiectazia

Este o afecțiune a copilului caracterizată prin asocierea unei atrofii cerebeloase cu telangiectazii cutaneo-mucoase și disfuncția sistemului imunitar.

Locul nosologic al acestei afecțiuni este foarte controversat, unii autori plasând-o în familia eredității de degenerescențelor spinocerebeloase, alții incluzând-o între facomatoze.

Modul de transmitere este autozomal recesiv (gena situată pe cromozomul 11)

*Anatomopatologic*:

- În sistemul nervos: atrofia cortexului cerebelos cu rarefierea celulelor Purkinje și Korner fără malformații vasculare.
- În afara sistemului nervos: aplazia timusului și diminuarea numărului de foliculi limfoizi cu hiperplazia celulelor reticulare la nivelul ganglionilor limfatici și în splină.

*Boli asociate*: incidență crescută a neoplaziilor (limfoame, leucemii) și a infecțiilor

• *Tablou clinic*:

- Debut în primii ani de viață (4-5 ani) prin ataxia mersului, mișcări coreo atetozice, ușoară polineuropatie (9-10 ani), tulburări oculare (apraxia privirii), întârziere în dezvoltarea intelectuală, demență (9-10 ani)
- Concomitent sau după mai mulți ani apar telangiectaziile localizate pe mucoase (conjunctive, palatul moale) și pe tegumente.
- Frecvent apar infecții bronhopulmonare recidivante

• *Explorări paraclinice*:

- CT cranian evidențiază atrofia cerebeloasă
- Biochimia sângelui: deficit de Ig A și IgE, creșterea alfa fetoproteinei, sensibilitate mărită a limfocitelor și fibroblaștilor față de radiații.

Evoluție progresivă cu astazo-abazie înainte de adolescență. Prognosticul este grav: în afara tulburărilor funcționale neurologice grave, prin asocierea frecventă a complicațiilor infecțioase și prin frecvențele asociații maligne: limfosarcom, reticulosarcom, limfom Hodgkin. Exitus frecvent înainte de 20 ani.

## D. BOLI DEGENERATIVE CU PREDOMINANȚA DEFICITULUI MOTOR

### Atrofii musculare spinale

- *Definiție:* afecțiune degenerativă caracterizată prin atrofii musculare simetrice (uneori asimetrice) însoțite de deficite motorii.
- *Cauza:* degenerarea motoneuronilor spinali (și bulbari) ca urmare a unui defect transmis genetic
- *Epidemiologie:*
  - afecțiune autosomal-recesivă cu frecvența de 1: 10 000, iar la heterozigoți 1:57
  - Afecțiunea este mai frecventă la sexul masculin cu o rată de 3,6/1
- *Clasificarea* acestor afecțiuni se face din punct de vedere genetic în 4 tipuri:

#### Tip I – forma infantilă (Werdnig-Hoffman)

- Se caracterizează prin transmitere autosomal recesivă
- Debut la naștere sau în primele 6 luni, cu evoluție rapidă a simptomatologiei, decesul survenind înaintea vârstei de 3 ani.
- *Clinic:* deficit motor și atrofie a musculaturii proximale mai evident la membrele inferioare.
  - Hipotonia musculară severă și reflexe osteotendinoase abolite generalizat. Decesul survine prin afectare bulbară și respiratorie.
- *Paraclinic:*
  - Enzimele musculare (ALD, FCK, LDH, transaminaze) sunt normale.
  - EMG: la debutul afecțiunii este normală. Cu cât evoluția este mai avansată, se conturează criterii ce caracterizează denervarea difuză: potențiale de amplitudine ridicată, creșterea potențialelor la efort voluntar, amplitudinea potențialelor de 5 ori mai mare decât valorile normale. Potențialele de fasciculație sunt rare sau absente.
  - VCM: sunt normale; în formele grave se constată scăderea VCM la nivel cubital și tibial posterior. VCS sunt normale.
  - Biopsia musculară evidențiază în microscopia optică fibre atrofile adesea rotunjite cu un diametru de 5-8 microni, fibrele de tip I fiind mai atrofile decât cele de tip II.

#### Tip II – forma intermediară

- Prezintă o transmitere autosomal-recesivă.
- *Debutul clinic* este între 3 și 15 luni, copiii pot sta în șezut, dar nu reușesc să mențină poziția ortostatică și să meargă.
- *Evoluția* depășește 3 ani, ajungând adesea până la adolescență.

- *Tabloul clinic* cuprinde atrofii musculare ale membrelor cu evoluție progresivă, mai accentuate proximal.

#### Tip III – forma juvenilă (Kugelberg-Welander)

- Are transmitere autozomal recesivă, cu un debut între 2 și 18 ani.
- *Evoluția clinică* este îndelungată cu invalidare motorie lent progresivă. Clinic, deficitul motor și atrofia musculară sunt localizate proximal și predominant la membrele inferioare.
- *Paraclinic:*
  - Enzimele musculare sunt normale.
  - EMG: arată activitate bioelectrică spontană de tip fibrilație, fasciculație și descărcări de tip pseudomi tonic. Potențialele de mare amplitudine sunt intricate cu potențialele polifazice, uneori ele fiind desincronizate.
  - VCM și VCS sunt normale
  - Biopsia musculară evidențiază în microscopia optică un amestec de fibre normale cu fibre de mic calibru rotunjite formând grupaje cu predominanța fibrelor T2. Aspectele de degenerescență și fagocitoză predomină în fibrele hipertrofiate. Degenerescența granulară și fragmentarea fibrelor mici sunt vizibile cu poliferare intensă de țesut conjunctiv.

#### Tip IV – forma adultă

- Debutează după vârsta de 18 ani.
- Genetic și clinic cuprinde grupe heterogene, după cum urmează:
  - a. Autozomal recesivă, cu deficit genetic pe cromosomul 5q13. Deficitul motor este redus, predomină proximal, ceea ce permite o supraviețuire aproape de normal la 60% dintre cazuri.
  - b. Autozomal dominantă, cu defect genetic necunoscut, cu debut între decadele 4 și 6 de viață. Evoluția deficitelor motorii este cu invalidare rapidă în 30% dintre cazuri.
  - c. Legată de cromosomul X (Sdr. Kennedy); defectul genetic constă în expansiunea CAG (> 40) în receptorii de androgeni de pe cromosomul Xq 13.21.
    - *Debutul* este în jurul vârstei de 40 ani (cu cât expansiunea CAG este mai lungă, cu atât mai precoce este debutul).
    - *Evoluția* este lent progresivă, compatibilă cu supraviețuire îndelungată. Clinic – debut la musculatura feței și faringelui (fasciculații ale feței, disfagie). Deficitul motor și atrofia musculară progresează la nivelul musculaturii membrelor, cu prezența fasciculațiilor



musculare și abolirea reflexelor. Se poate însoți și de atrofie testiculară.

- Această subgrupă se diagnostichează prin confirmarea expansiunii CAG în receptorii de androgeni.

d. Forme sporadice:

1. Tip Aran-Duchenne cu debut în jurul vârstei de 30-40 de ani, cu atrofii musculare distale la nivelul mâinilor și piciorului, cu fasciculații; evoluția este lent progresivă pe mai multe decenii.
2. Atrofie musculară spinală, tip scapulo-humeral, cu debut în jurul vârstei de 45 de ani și evoluție lent progresivă.
3. Atrofie segmentală juvenilă a părții inferioare a brațului, cu debut între 18-22 ani, predominant la sexul masculin; atrofia musculaturii antebrăului și mâinii pot fi și unilaterale. EMG cu semne de lezare neurogenă la membrul superior opus și la membrele inferioare ajută la diagnosticul pozitiv în această formă.

• *Tratament*

- Nu există nici o terapie etiologică eficace
- Tratament simptomatic cu trofice musculare generale: vitamine grup B, vitamina E
- Tratament recuperator de întreținere a tonusului muscular și a motilității active o perioadă cât mai îndelungată. La persoanele imobilizate, tratament de întreținere a mobilității articulare pentru conservarea cât mai îndelungată a unei activități minime.

**Scleroza laterală primară**

- *Definiție:* reprezintă o degenerare izolată a motoneuronului central, semnalată cu o frecvență extrem de rară. Degenerarea primară izolată privește celulele piramidale mari din stratul 5 al cortexului motor, cu antrenarea secundară a degenerării căilor piramidale.
- *Clinica:* debutul în a 5-a decadă de viață prin sdr. piramidal cu deficit motor lent progresiv, mai frecvent de tip paraparetic, cu spasticitate elastică. Mai rar, deficitul motor este prezent și la membrele superioare, însoțindu-se de semne de afectare bulbară sau pseudo-bulbară, cu dizartrie și incontinență afectivă. Pot apărea în evoluție și tulburări sfincteriene. Antecedente familiale evocatoare lipsesc.
- *Diagnosticul pozitiv* este foarte dificil, impunându-se diferențierea de foarte multe entități care pot genera o afectare piramidală progresivă izolată în absența unor antecedente familiale.
- *Diagnosticul diferențial* se face cu parapareză spastică familială, parapareză spastică prin deficit de B12, Borrelia, scleroză multiplă, compresiunile spinale, mielitele, adreno-leuco-mielodistrofiile.

• *Investigații paraclinice:*

- EMG poate arăta semne discrete de denervare, dar, de cele mai multe ori, este normală.
- IRM pentru excluderea sindroamelor compresive cervicale, periventriculare sau evidențiere de atrofie a girusului precentral; PET va arăta utilizare redusă a glucozei în ariile centrale.
- LCR pentru diagnosticul diferențial cu mielită, scleroză multiplă.
- *Evoluția* este lent progresivă, rămânând numai o afectare a căilor piramidale.
- *Tratament:* nici o terapie patogenică nu este cunoscută. Simptomatic se dau antispastice de tip baclofen.

**Parapareză spastică familială**

- *Definiție:* boală genetică heterogenă cu tablou clinic de parapareză spastică cuprinzând mai mulți membri ai unei familii.
- *Cauza* este degenerarea căilor piramidale încrucișate, cu un grad variabil de afectare și a căilor spino-cerebeloase și a cordoanelor posterioare.
- *Clasificare:*
  - a. forme „pure“ de paralizie spinală spastică (rare):
    1. *forme legate de cromosomul X:*
      - tip 1: defect genetic Xq28; asociate cu hidrocefalia, ca urmare a stenozei apeductale
      - tip 2: defect genetic Xq13 ?? (Pelizeaeus-Merzbacher), cu debut precoce, progresie lentă și supraviețuire îndelungată; este posibilă degenerarea căilor spino-cerebeloase și a nervului optic
    2. *forme autosomal dominante (până la 30%):* parapareză debutată la vârstă precoce evoluează foarte lent, imposibilitatea mersului survenind abia după 60 de ani. La formele cu debut la vârstă adultă poate fi incontinența urinară și unele tulburări de sensibilitate.
      - tip 3: autosomal dominant în relație cu cromosomul 14
      - tip 4: autosomal dominant în relație cu cromosomul 2p
    3. *forme autosomal recesive (50% dintre cazuri):*
      - tip 5A: autosomal recesiv cu cuplaj cu cromozomul 8
      - tip 5 B: autosomal recesiv fără cuplaj cu cromozomul 8
  - b. forme „complicate“ ale paraliziei spinale spastice.
- *Tratament:* numai terapie simptomatică.

## Scleroza laterală amiotrofică

Scleroza laterală amiotrofică este o boală degenerativă a sistemului nervos central cauzată de moartea neuronilor motori din scoarță și din măduva spinării.

Boala apare sporadic în peste 90% dintre cazuri, iar în 5-10% este datorată mutației genei Cupru-Zinc-Superoxid Dismutazei de pe cromozomul 21 (transmitere autosomal dominantă cu penetranță incompletă).

Timpul mediu de supraviețuire este de 3-4 ani, deși pot exista forme cu progresie rapidă (sub 1 an) sau cu supraviețuire peste 20 de ani.

- *Anatomopatologie*: pierderea și degenerarea motoneuronilor periferici (spinali și în domeniul nervilor cranieni inferiori) cu tumefieri axonale (modificări sferoide) și corpusculi incluși hialini (Hirano, Bunina) precum și a motoneuronilor centrali (celule piramidale Betz) din cortexul motor; în unele cazuri pot fi implicați și ganglionii spinali și coloana Clarke.
- *Tabloul clinic* este de deficit motor progresiv, cu semne de afectare atât a neuronului motor central cât și a celui periferic.
  - Pot fi prezente o combinație a celor două tipuri sau doar unul dintre ele.
  - Afectarea se amplifică în timp, dar pot exista pacienți care ajung la deces fără să prezinte un deficit important pe arii musculare întinse.
  - Debutul este cel mai frecvent în jurul vârstei de 60 ani (20-80 ani) poate implica orice porțiune a sistemului nervos și poate lua forma unei afectări a NMC sau a NMP.
  - Cel mai frecvent, acuzele inițiale constau în deficit motor.
  - În 60-85% dintre cazuri debutul afectează membrele (cel mai frecvent deficit motor focal ce implică un singur membru), iar în 15-40% este cu afectare bulbară.

- Cel mai frecvent trebuie eliminate afecțiunile obișnuite ale sistemului nervos periferic (neuropatii de încarcerare).
- Există posibilitatea unui debut hemiparetic (variante Mills, varianta Vulpian-Bernhardt) care poate fi confundat cu un AVC.
- 2% dintre cazuri prezintă exclusiv afectarea NMC.
- Semnele afectării neuronului motor sunt prezentate în tabelul 1.
- Fasciculațiile sunt foarte sugestive pentru diagnostic:
  - în stadiile precoce reinervarea poate preveni amiotrofiile și fasciculațiile
  - caracterul patologic al fasciculațiilor este probat de aria largă de răspândire, intensitate, asocierea cu alte semne de afectare a neuronului motor, modificările EMG
- Pot apărea crampe musculare.
- Tulburările respiratorii sunt rareori simptomul inițial; duc la dispnee, fatigabilitate, tuse slabă, predispoziție la atelectazie și pneumonie;
- Semnele afectării NMC pot dispărea în timp datorită deficitului motor periferic.
- Pot apărea și alte semne de afectare a trunchiului cerebral: disfagie (cu dificultate de manipulare a bolului alimentar în cavitatea bucală, dificultate de deglutiție, tendința la înecare); disfagia pentru lichide precede în general pe cea pentru solide; salivatie excesivă (prin reducerea înghițirii reflexe a salivei), laringospasmul (posibil cu stridor inspirator); afectarea oculomotricității este tardivă, și apariția ei indică de obicei existența unei alte patologii.
- *Manifestări mai puțin tipice*:
  - Aglomerarea familială (forme cu determinism genetic)

**Tabloul 1**

| Spinal  | Semne de NMP   | Semne de NMC   |
|---|--|--|
| Cervical  | Atrofii la nivelul membrelor superioare<br>Fasciculații la nivelul membrelor superioare, gâtului, diafragmului                       | Semn Hoffmann  |
| Toracic   | Fasciculații la nivelul abdomenului și regiunii dorsale  | Absența reflexelor cutanate abdominale   |
| Lombosacrat   | Atrofii la nivelul membrelor inferioare<br>Fasciculații la nivelul membrelor inferioare și a porțiunii inferioare a regiunii dorsale | Semn Babinski<br>Reflexul încrucișat al adductorilor   |
| Trunchiul cerebral  | Semne de NMP   | Semne de NMC   |
|   | Disartrie flască<br>Atrofia limbii<br>Fasciculații ale limbii<br>Reflexe normale sau diminuate                                       | Disartrie spastică<br>Limbă de aspect normal<br>Reflexe faringiene exagerate (hyperactive gag)<br>Reflex maseterin exagerat<br>Laringospasm<br>Plâns și râs pseudobulbar |
| Semnele de afectare a neuronului motor periferic (NMP): deficit motor focal mai sever, atrofii musculare, fasciculații; semne de afectare a neuronului moto central (NMC): deficit motor, pierderea preciziei și vitezei mișcării, spasticitate, hiperreflexie, reflexe patologice) |  |  |

- Asocierea cu demență: la aproximativ 5% dintre pacienți, demență frontală sau fronto-temporală; posibil prin mutații ale unei gene de pe cromozomul 9
  - Asocierea Parkinson-demență-SLA: rară în afara insulelor din vestul Pacificului
  - Simptome senzitive: dacă sunt de importanță mică/moderată nu exclud diagnosticul;
    - pot apărea la până la 25% dintre pacienți, reflectând de obicei o patologie asociată
    - la unii pacienți pot apărea modificări ale ganglionilor dorsali asociate cu modificări la testarea cantitativă a sensibilității
  - Simptomatologie autonomă: unii pacienți acuză disfuncție vezicală (rar incontinență); constipația este frecventă (cel mai frecvent datorată inactivității); senzația de picioare reci este datorată mai ales stazei periferice apărute prin scăderea masei musculare care favorizează returnul venos
  - *Criterii de diagnostic ale SLA* (tabelul 2)
  - *Diagnostic paraclinic*
    - Studiile electrofiziologice sunt considerate esențiale pentru evaluarea unui pacient suspectat de SLA, nu doar pentru că pot ajuta la stabilirea diagnosticului, ci și pentru că pot identifica unele tulburări asemănătoare clinic cu SLA. Criteriile EMG precoce pentru SLA cunoscute sub denumirea de „criteriile Lambert“ sunt următoarele:
      - viteza de conducere nervoasă senzitivă normală;
      - vitezele de conducere nervoasă motorie sunt normale când sunt înregistrate în teritorii cu mușchi relativ neafecțați și nu sunt sub 70% din valoarea normală medie când sunt înregistrate în teritorii cu mușchii sever afectați;
      - potențialele de fibrilație și fasciculație sunt observate în mușchii membrilor superioare și inferioare sau în mușchii extremităților;
      - potențialele de unitate motorie sunt reduse numeric și crescute ca durată și amplitudine.
- Anormalități minore ale conducerii nervoase senzoriale nu ar trebui să excludă diagnosticul de SLA.

- Potențialele de fibrilație sunt cel mai probabil găsite în mușchii afectați. Deoarece axonii încă funcționali generează colaterale care reinervează fibrele musculare nou denervate, potențialele de fibrilație pot fi răspândite încă de la debutul bolii și de asemenea pot fi răspândite sau absente la pacienții cu sindrom de neuron motor central (NMC) predominant sau sindrom bulbar.
- Potențialele de fasciculație sunt extreme de comune în SLA și ajută la susținerea diagnosticului, dar singure nu pot fi suficiente pentru sindromul de neuron motor periferic (NMP). În acest sens sunt necesare și potențialele de fibrilație. Examenul EMG permite diagnosticul diferențial între fasciculația benignă și cea patologică specifică SLA. În fasciculația din SLA se constată o amplitudine mare și o durată prelungită cu un caracter posibil polifazic reflectând modificările potențialului de unitate motorie care se produc în SLA cu reinervarea fibrei musculare.
- Potențialele de unitate motorie (PUM) devin anormale în SLA; anormalitățile includ recrutare redusă și modificări în morfologie. PUM anormale sau recrutare PUM redusă pot fi cele mai precoce tulburări EMG în SLA.

Anormalitățile EMG la pacienții cu SLA susțin, dar nu stabilesc specific diagnosticul.

Toți pacienții ar trebui să aibă explorări ale conducerii nervoase la câțiva nervi senzitivi și motori ai membrilor superioare și inferioare.

- Deși criteriile El Escorial permit ca diagnosticul de SLA să fie pus doar pe baza aspectelor clinice, studiile electrofiziologice sunt în general recomandate ca parte a procesului diagnostic, chiar atunci când tulburările LMN sunt clinic aparente.
- Este imposibil de precizat un număr predeterminat de mușchi, membre sau regiuni care să arate dovada EMG a implicării LMN în diagnosticul SLA la toți pacienții. De obicei este necesară găsirea tulburărilor EMG la cel puțin 2 mușchi la 2 membre diferite și, de preferat, 2 regiuni CNS diferite.

**Tabelul 2**

*Criteriile El Escorial revăzute pentru diagnosticul sclerozei laterale amiotrofice*

| Criteriul de diagnostic                          | Semne necesare   |
|--|--|
| SLA sigură                                       | Semne ale NMC și ale NMP în cel puțin 3 din 6 regiuni  |
| SLA familială sigură                             | Semne de afectare ale NMC și NMP într-o regiune (plus identificarea mutației asociate prin procedee de laborator)  |
| SLA probabilă                                    | Semne de afectare a NMC și NMP în 2 din 6 regiuni (unele semne de NMC fiind rostral situate față de cele de NMP)   |
| SLA probabilă, susținută de testele de laborator | Semne de afectare ale NMC și NMP în o regiune (sau semne de laborator ale afectării NMC într-una sau mai multe regiuni plus proba EMG a denervării acute în 2 sau mai mulți mușchi situați la nivelul a două sau mai multe membre) |
| SLA posibilă                                     | Semne de afectare ale NMC și NMP într-o regiune  |

- *Imageria prin rezonanță magnetică* poate arăta ușoara atrofia a cortexului motor și degenerescența valeriană a tracturilor motorii în brațul posterior al capsulei interne, trunchiul cerebral și măduvă. Investigația imagistică permite diagnosticul diferențial cu scleroză multiplă, tumorile cerebrale sau de foramen magnum, malformația Arnold-Chiari, malformațiile arterio-venoase, infarctele cerebrale multiple, etc.
- *Potențialul evocat motor* poate fi prelungit în concordanță cu afectarea corticospinală.
  - Testele serologice și biochimice din LCR sau ser ajută la excluderea altor afecțiuni: mielopatie cervicală, radiculopatii infecțioase, lues, HIV, hipo/hipertiroidie
  - Clarificarea diagnosticului în direcția unui sindrom paraneoplazic
- *Metode de evaluare și urmărire:*
  - Scale globale pentru SLA (teste clinice):
    - scoruri bazate pe date subiective: ALS Functional Rating Scale, ALS Severity Scale
    - scoruri bazate pe teste clinice: Scala Norris, scala Appel
    - scale folosite pentru SLA și pentru alte boli: scala Schwab și England, scala pentru spasticitate Ashworth
  - Testarea forței musculare:
    - teste cantitative: contracția maximă voluntară izometrică, dinamometru de mână, forță musculară izokinetică
    - Teste electrofiziologice: potențiale musculare complexe de acțiune
    - Evaluarea calității vieții (tabelul 3)
- *Tratament medicamentos*  
*Agenți antilutamatargici*
  - Riluzol: blocant al canalelor de calciu și moderator al eliberării de glutamat
    - Singurul medicament aprobat de FDA pentru tratamentul SLA
    - 2 x 50 mg/zi
    - Efect semnificativ de creștere a supraviețuirii față de placebo
    - Indicat cu precădere în stadiile precoce ale bolii și cu o bună funcție respiratorie
    - Efecte secundare: greață, vomă, astenie, senzație de slăbiciune, vertij, creșterea transaminazelor, insuficiență renală
  - Gabapentin, aminoacizi cu lanț ramificat, Dextromethorphan, Lamotrigina – date

**Tabelul 3**

*Scala de evaluare funcțională în scleroza laterală amiotrofică (revăzută)*

|  |
|--|
| 1. Vorbirea:   |
| 4 vorbire normală  |
| 3 tulburări perceptibile de vorbire  |
| 2 inteligibil, dar necesită repetarea  |
| 1 comunicare prin vorbire asociată cu mijloace nonverbale  |
| 0 pierderea capacității utile de exprimare<br>(următoarele clase sunt gradate similar, de la 4 (normal) la 0 (pierderea funcției)) |
| 2. Salivație   |
| 3. Deglutiție  |
| 4. Scris   |
| 5a. Tăierea alimentelor și mânuirea ustensilelor (pentru cei care se alimentează oral)   |
| 5b. Pregătirea alimentelor pentru gastrostomie și a ustensilelor de manipulare (pentru pacienții cu gastrostomie)                  |
| 6. Îmbrăcarea și igiena  |
| 7. Modificarea poziției în pat și reșezarea pijamalei  |
| 8. Mersul  |
| 9. Urcarea scărilor  |
| 10. Dispneea   |
| 11. Ortopneea  |
| 12. Insuficiența respiratorie  |

Adaptat după Cederbaum JM, Stambler N, Malta E și colab, The ALSFRS-R: a revised functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase 2/3). J Neurol Sci 1999; 169:13-21

preclinice promițătoare, studiile clinice nu au arătat beneficii

- Topiramate – studiu clinic în curs

#### *Neurotrofice*

- IGF 1 – efect semnificativ dependent de doză de încetinire a declinului; rămâne în atenția FDA
- Factor neurotrofic ciliar, factor neurotrofic cerebral, factor neurotrofic glial, STH, gangliozide, TRH – fără efecte semnificative
- Xaliproden – studiu în curs, rezultate aparent promițătoare

#### *Antioxidanți*

- Acetilcisteina, Deprenyl – fără efect
- Vitamina E asociată cu Riluzol – pare să încetinească progresia fără a crește durata de viață

*Blocante ale canalelor de calciu Imunosupresive, interferoni, agenți antivirali* – studiile nu au demonstrat ameliorări semnificative

*Creatina* – ameliorează funcția mitocondrială și a crescut forța și rezistența la efort; studiu de fază 2 în curs.

- *Tratament simptomatic (tabelul 4)*

**Tabelul 4**  
*Tratament simptomatic*

| <b>Simptom</b>                                   | <b>Tratament</b>  |
|--|---|
| Crampe, spasme, mialgii                          | Baclofen 10-20 mg x 4/zi la necesitate<br>Tizanidina – creștere lentă la 8 mg x3/zi<br>Baclofen intratecal  |
| Râs și plâns spastic                             | Amitriptilina 10-75 mg/zi<br>Fluoxetină 10-40 mg/zi<br>Paroxetină 10-40 mg/zi   |
| Micțiuni imperioase sau polakiurie               | Oxybutinin 5 mg/zi sau de 2 ori/zi la nevoie  |
| Sialoree   | Amitriptilina 10-25 mg x 3/zi<br>Glycopyrrolate 1-2 mg x 4/zi<br>Scopolamina 0,125 mg x 3/zi la nevoie  |
| Flegmă cu consistență crescută                   | Guaifenesin 300 mg la 4 ore<br>Propranolol 10-40 mg x 3/zi<br>Acetil cisteină nebulizată intranasal   |
| Tremurături ale bărbiei, clănțănit din dinți (?) | Clonazepam 0,5 mg<br>Diazepam 2,5-5 mg la 8 ore<br>Lorazepam 0,5-1 mg   |
| Reflux gastroesofagian                           | Omeprazol 20mg/zi<br>Famotidină 20 mg x 2/zi<br>Cisapride 10-20 mg înainte de mese și la culcare<br>Metoclopramid 10-15 mg înainte de masă și la culcare  |
| Congestie nazală                                 | Sprayuri nazale decongestivante<br>Difenilhidramine 25-50 mg la 8 ore<br>Beclometazonă spray<br>Pseudoefedrină sulfat 30-60 mg la 8 ore   |
| Tulburări de somn                                | Amitriptilina 25-75 mg la culcare<br>Trazodone 50 mg la culcare<br>Zolpidem 5-10 mg la culcare<br>Temazepam 7,5-30mg la culcare<br>Sertralină 50-100 mg la culcare<br>Bupropion 100-150 mg la culcare |
| Depresie/anxietate                               | Fluoxetină 10-40 mg în fiecare dimineață<br>Paroxetină 10-40 mg la culcare<br>Sertralină 50-100 mg la culcare<br>Bupropion 100-150 mg x 2/zi  |
| Dispnee  | Morfină sulfat 20 mg/ml, doză de 0,5-20 mg  |
| Durere sau escare                                | Ibuprofen 200-800 mg<br>Morfină sulfat 20 mg/ml, doză de 0,5-20 mg (pentru durere severă)   |
| Managementul stării terminale                    | Lorazepam 1-3 mg x 2/zi<br>Morfină sulfat 20 mg/ml, doză de 0,5-20 mg<br>Morfină prin pompă subcutanată 1-5 mg/oră, eventual bolus cu 0,5-2,6 mg la 15 minute dacă este necesar                       |
| Greață   | Proclorperazină 5-10 mg x2/zi   |
| Agitație/anxietate                               | Lorazepam 0,5-3 mg x 2/zi<br>Diazepam 2,5-10 mg x 2/zi  |