

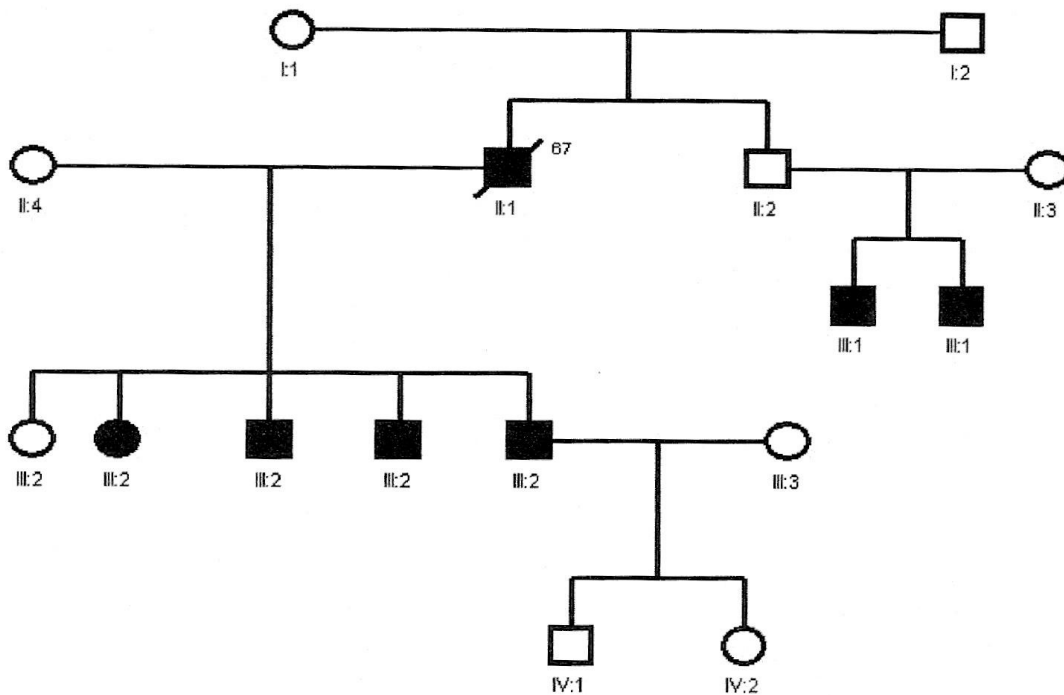
# Οικογενής ιδιοπαθής τρόμος σε μορφή πολυδιάστατου εκφυλιστικού νοσήματος

Ι.ΒΕΛΕΝΤΖΑΣ, Χ. ΣΤΡΟΓΓΥΛΟΣ, Χ. ΣΕΦΕΡΗΣ, Γ. ΝΑΣΙΟΥΛΑΣ, Μ. ΤΟΡΡΕΝΣ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟ <<ΥΓΕΙΑ>>, ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ, 1η ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ

Ο οικογενής τρόμος παρουσιάζεται κυρίως με την μορφή ιδιοπαθούς τρόμου με χαρακτηριστικά συμπτώματα τρόμου κράτησης και σκοπού, τρόμου κεφαλής και φωνής, ενδυνάμωση σε συγκίνηση και μείωση υπό επήρεια αλκοόλ και βενζοδιαζεπινών. Τα συμπτώματα μπορεί ν' αρχίσουν και σε νεαρή ηλικία, όμως κυρίως γίνονται αντιληπτά μετά το 50ό έτος της ηλικίας. Τα συμπτώματα κληρονομούνται σε πάσχουσες οικογένειες με πιθανότητα 50%. Πρόσφατα έχουν ταυτοποιηθεί γενετικοί τόποι που μάλλον συνδέονται με τον φαινότυπο του τρόμου: ETM1 στο χρωμόσωμα 3q 13, ETM2 στο χρωμόσωμα 2p 24 1 και ETM3 στο χρωμόσωμα 6p'23. Ως παράγων κινδύνου ταυτοποιήθηκε μία παραλλαγή SER 9 Gly του υποδοχέα ντοπαμίνης D3(1). Πολύ πρόσφατα ταυτοποιήθηκε το γονίδιο Lingo 1 G. version of Rs 965249 στο χρωμόσωμα 15 σε μία μελέτη με 752 ασθενείς και 15000 φυσιολογικά άτομα που διενεργήθηκε σε Ισλανδία, Αυστρία, Γερμανία και Ην. Πολιτείες (2).

Σε μία οικογένεια στην κεντρική Ελλάδα παρουσιάστηκαν έντονα συμπτώματα τρόμου στον πρώτα στον ήδη θανόντα πατέρα των ασθενών που είδαμε. Ο αδελφός του δεν παρουσίασε συμπτώματα. Κάτι τέτοιο δεν παρατηρήθηκε ούτε στις συζύγους τους (μία από αυτές μητέρα των ασθενών μας) ούτε και στους γονείς του. Στα πέντε παιδιά του (τρεις άρρενες και δύο θήλεα) παρατηρήθηκε τρόμος στα τρία αγόρια και το ένα κορίτσι. Οι ασθενείς μας αναφέρουν ότι και δύο άρρενες εξάδελφοί τους που ζουν στην Αμερική (παιδιά του μη συμπτωματικού θείου) πάσχουν από τρόμο. (Βλ. απεικόνιση δέντρου).



Στο τμήμα Κλινικής Νευροφυσιολογίας του νοσ. Υγεία εξετάστηκαν τρία από τα τέσσερα πάσχοντα αδέρφια της οικογένειας.

Ο πρώτος ασθενής ετών 72 εξετάστηκε το 2006 παρουσιάζοντας μία τρομώδη μορφή της ιδιοπαθούς νόσου του Πάρκινσον. Διάρκεια της νόσου περίπου 8 έτη με διαρκή τάση επιδείνωσης. (UPDRS III motor score:47) Παρουσίαζε κυρίως τρόμο ησυχίας καθώς και τρόμο κράτησης κυρίως στα άνω αλλά και στα κάτω άκρα με συχνότητα 5-7 Hz. Ο τρόμος σκοπού ήταν σαφώς ελαττωμένος σε σχέση με τους άλλους δύο. Η δοκιμασία Froment ήταν απολύτως θετική.

Λόγω του τρόμου κράτησης η αυτοσυντήρησή του είχε καταστεί δύσκολη. Του χορηγήτο Madopar 250 mg ½ x3 καθημερινώς. Η δοκιμασία L- Dopa απέβη θετική με μείωση του τρόμου και εξαφάνιση του φαινομένου Froment.

Επίσης παρατηρήθηκαν κατά την δοκιμασία υπερκινησίες, κάτι που υποδήλωνε ανεπαρκή αποθήκευση της ντοπαμίνης και συνηγορούσε επιπλέον για την ιδιοπαθή μορφή της νόσου. Ως εκ τούτου υπεβλήθη σε επέμβαση εμφύτευσης νευροδιεγέρτη το καλοκαίρι του 2006 με αμφοτερόπλευρο ερεθισμό στον υποθαλαμικό πυρήνα. Μετεγχειρητικά παρουσίασε αρχικά έντονες υπερκινησίες και μέτρια βελτίωση του τρόμου δίχως λήψη αντιπαρκινσονικής αγωγής. Στη συνέχεια επιτεύχθη επιτυχής ρύθμιση, για αρκετό καιρό δίχως καθόλου φάρμακα ερεθίζοντας άμφω την κατώτερη επαφή που βρίσκεται πλησιέστερα στην μέλανα ουσία και την ανώτερη επαφή που ανατομικά βρίσκεται στην ενδιάμεση ζώνη. Ο ερεθισμός της κάτω επαφής επιφέρει χαλαρότητα και υποκινησία και της ανωτέρω βελτίωση του τρόμου ευρισκόμενη κοντά στον VIM (ενδιάμεσο θαλαμικό πυρήνα). Στην παρούσα φάση ο ασθενής λαμβάνει 150 mg L- Dopa ημερησίως. Παραπονιέται για μια ήπια αστάθεια που επιδεινούνται βραδέως καθώς και για μια ήπια επιβράδυνση της ροής της γλώσσας και ήπια δυσαρθρία. Είναι όμως πλήρως κοινωνικοποιημένος και ανεξάρτητος. UPDRS III:14.

Η αδελφή του, ετών 73, πρωτοεξετάσθηκε το 2007. Παρουσίαζε με αρχή προ 15ετίας γενικευμένο ιδιοπαθή τρόπομο στα τέσσερα άκρα με τονισμό στα άνω, στη φωνή και στο κεφάλι με συχνότητα περίπου 8 Hz και κυρίως έντονο τρόπομο σκοπού. Η αυτοσυντήρησή της ήταν οριακά δυνατή, όμως ήταν πλήρως αποκοινωνικοποιημένη και καταθλιπτική. Τα συμπτώματα του τρόμου είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε προπρανολόλη και πριμιδόνη. Υπεβλήθη σε επέμβαση εμφύτευσης νευροδιεγέρτη το 2008 με ερεθισμό του ενδιάμεσου θαλαμικού πυρήνα. Η διέγερση γίνεται με μέθοδο cycling. (Αυτόματη απενεργοποίηση του νευροδιεγέρτη κατά τις νυκτερινές ώρες) Μετεγχειρητικά παρουσίασε άμεση βελτίωση με σαφή, γενικευμένη μείωση του τρόμου. Τα συμπτώματα κατάθλιψης όμως δεν βελτιώθηκαν επαρκώς και η κοινωνικοποίησή της επιτυγχάνεται βραδέως.

Ο 3<sup>ος</sup> αδελφός, 69 ετών, εξετάσθηκε Φεβρουάριο του 2009. Τα συμπτώματα άρχισαν πριν τουλάχιστον 10 χρόνια. Παρουσίαζε στα άνω άκρα τρόπομο κράτησης και τρόπομο σκοπού γύρω στα 6 Hz, στα κάτω άκρα γύρω στα 4 Hz σε ακανόνιστα διαστήματα με αδυναμία αυτόνομης στάσης. (Αταξικός τρόμος) Επίσης η σίτιση ήταν δύσκολη, επειδή ο ασθενής αδυνατούσε να καταπιεί σε κανονικό ρυθμό. (Η κατάποση ήταν δυνατή σε αραιά διαστήματα με επαναφορά της τροφής σε μύτη και στόμα σε δοκιμασία κατάποσης όταν αυτή πραγματοποιήθηκε σε μεγαλύτερη συχνότητα. Ο γαστρεντερολογικός έλεγχος δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα. Ο εξασθενημένος ασθενής κατέληξε μερικές μέρες μετά την εξέταση λόγω βαριάς πνευμονίας.

Πλέον είναι γνωστό, ότι το γονίδιο Lingo 1 παίζει σπουδαίο ρόλο στο να επιζήσουν και να αναγεννηθούν τα νευρικά κύτταρα καθώς και στην λειτουργία των αξόνων. Μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο μπορεί να σημαίνουν προοδευτικό εκφυλισμό των νευρώνων. Ωστόσο η επικίνδυνη για εμφάνιση τρόμου μετάλλαξη βρέθηκε και σε υγιείς(2). Η γνώση των ανωτέρω εξηγεί σε μεγάλο βαθμό την έκφραση η όχι των συμπτωμάτων του τρόμου και την διαφορετικότητά τους. Ταιριάζει απόλυτα στις περιπτώσεις των δικών μας ασθενών, δίχως βέβαια να σημαίνει, ότι αυτοί είναι φορείς της μετάλλαξης του ανωτέρω γονιδίου.

**Συμπέρασμα:** 1) Τα τρία αδέρφια παρουσίασαν με κοινό σύμπτωμα τον τρόπομο διαφορετικό φαινότυπο. Ο οικογενής τρόμος μάλλον αποτελεί γενικευμένο νευροεκφυλιστικό νόσημα, κάτι που στηρίζεται πλέον από τη γνώση των συνεπειών της μετάλλαξης του γονιδίου Lingo 1 και από αποτελέσματα που βρέθηκαν σε μαγνητικές φασματοσκοπίες εγκεφάλου ασθενών με τρόπομο από τον Louis et al το 2002, όπου παρατηρήθηκαν τυπικές εκφυλιστικές αλλοιώσεις μεταβολικών παραμέτρων (3).

2) Η Έκφραση του συμπτώματος του τρόμου στις προαναφερθείσες περιπτώσεις φαίνεται ασταθής, έστω και αν είναι σχεδόν βέβαιο, ότι το υπεύθυνο γονίδιο στην παρούσα οικογένεια έχει κληρονομηθεί και σε ασυμπτωματικούς, κάτι που επίσης θα ήταν συμβατό με τη συχνότητα εύρεσης της μετάλλαξης του Lingo 1 σε και σε φυσιολογικούς. Τα συμπτώματα στους δικούς μας ασθενείς εμφανίζονται μετά το 55<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας.

3) Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία του τρόμου με επικρατέστερη επιλογή τον υποθαλαμικό πυρήνα όταν αυτός συνοδεύεται από Πάρκινσον και τον VIM (ενδιάμεσο θαλαμικό πυρήνα) στις υπόλοιπες περιπτώσεις.

1 Janneteau F, Funalot B, Jankovic J, et al. A functional variant of the Dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103(28):10753-10758

2 Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, Asmus F, et al. Variant in the sequence of the Lingo 1 gene confers risk of essential tremor. Nature Genetics /doi:101038/ng.299

3 Louis ED, Shungu Dc, Chan S, Mao X, Jurewic EC, Watner D. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. Neurosci Lett 2002;333(1):17-20