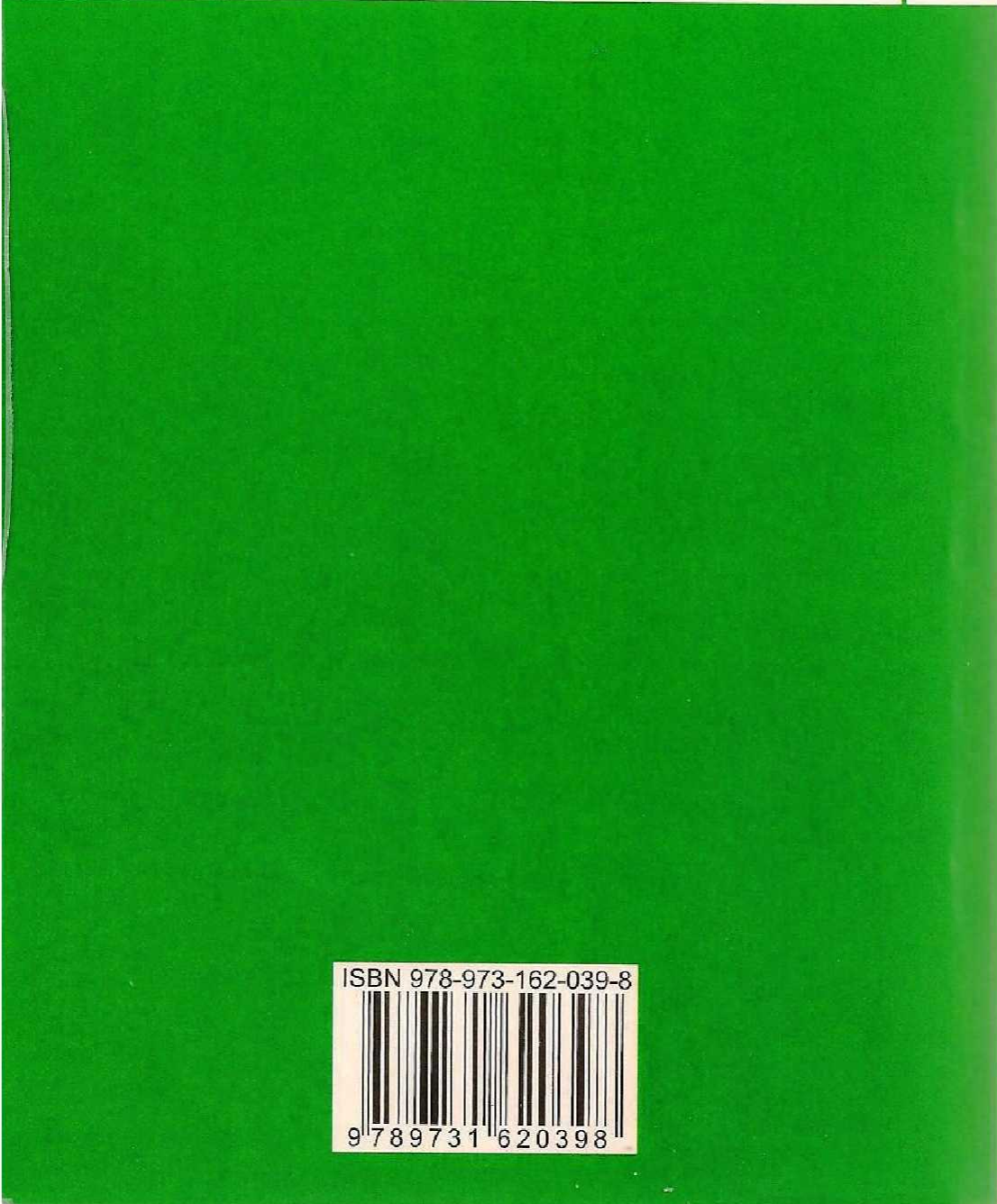
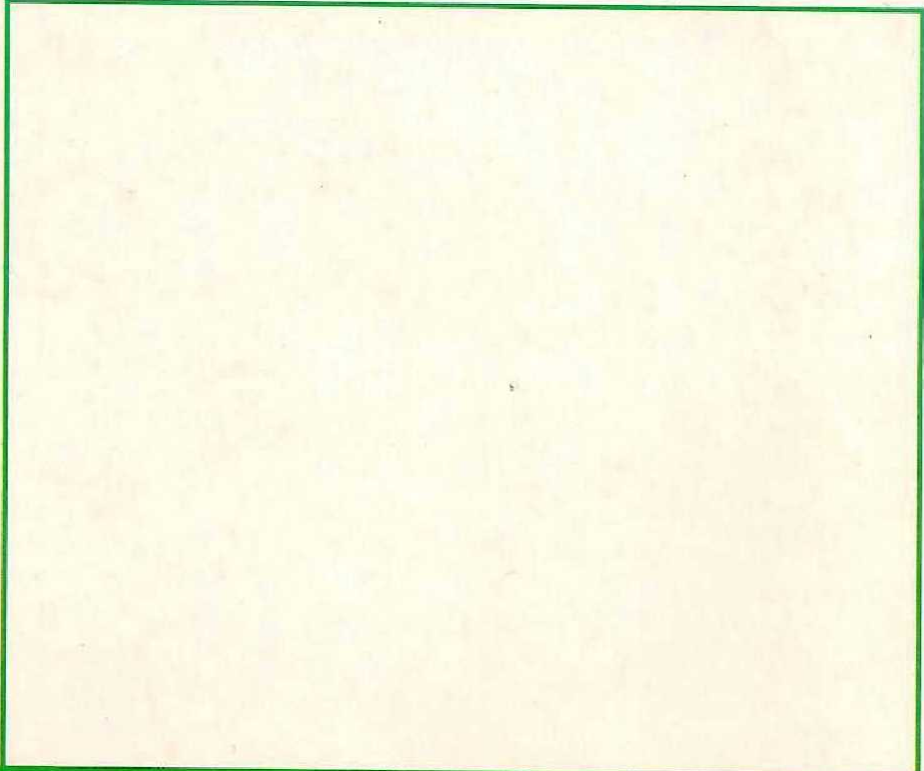


# Elemente esențiale de neurologie clinică

Dr. Bogdan O. Popescu  
Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru



EDITURA MEDICALĂ AMALTEA



ISBN 978-973-162-039-8



9 789731 620398



Tratatul de Neurologie  
Dr. Bogdan O. Popescu  
Bucuresti, Editura 2009

ELEMENTE ESENȚIALE

# ELEMENTE ESENȚIALE DE NEUROLOGIE CLINICĂ

pentru  
studenți

ELEMENTE ESENȚIALE DE NEUROLOGIE CLINICĂ  
Dr. BOGDAN O. POPESCU, Prof. Dr. OVIDIU BĂNEȘANU  
Copyright © 2009 - Bogdan O. Popescu, Ovidiu Băneșanu  
Tous droits réservés. Toute réimpression sans autorisation  
est interdite. Toute réimpression sans autorisation est interdite.

Editor: Dr. M.C. Popescu-Dănilă  
Dr. Cristian Cristea  
Editorial: George Ștefan  
Redactor: Oana Cristea, Florin  
Alina-Mădălina Ilie, Olga Găbea  
Preparator: AMALTEA Tehnofix  
Tipăritură: Gabriela Ciupăneanu  
Copertă: Gabriela Ciupăneanu  
Distribuitor: Minerva Stancu, Daniel Mircea

OP 13 - CP 145 București  
Internet: [www.amaltea.ro](http://www.amaltea.ro)  
Email: [office@amaltea.ro](mailto:office@amaltea.ro)

Tipar: EMPIRE Print - Komfipac, București  
Tel: 0211 405 99 99  
Email: [empire@empire.com.ro](mailto:empire@empire.com.ro)

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României  
**POPESCU, BOGDAN O.**

**Elemente esențiale de neurologie clinică /**  
dr. Bogdan O. Popescu, prof. dr. Ovidiu Băjenaru. -  
București : Amaltea, 2009  
Bibliogr.

ISBN 978-973-162-039-8

I. Băjenaru, Ovidiu

616.8

© 2009 – Editura Medicală AMALTEA

**ELEMENTE ESENȚIALE DE NEUROLOGIE CLINICĂ**  
Dr. BOGDAN O. POPESCU, Prof. Dr. OVIDIU BĂJENARU

Copyright © 2009 – Bogdan O. Popescu, Ovidiu Băjenaru

Toate drepturile acestei ediții sunt rezervate autorilor.

Nici o parte a acestui volum nu poate fi reprodusă, în nici o formă, fără  
permisiunea autorilor.

**Editor: Dr. M.C. Popescu-Drânda**  
**Dr. Cristian Cârstoiu**

*Director executiv:* George Stanca

*Redactor:* Oana Cristina Plăcintă,

Alina-Nicoleta Ilie, Olga Gâdea

*Prepress:* AMALTEA TehnoPlus

*Tehnoredactare:* Gabriela Căpitănescu

*Paginare:* Petronella Andrei, Gabriela Căpitănescu

*Producție:* Mihaela Conea

*Distribuție:* Mihaela Stanca, Daniel Mircea

OP 13 – CP 145 București

*internet:* [www.amaltea.ro](http://www.amaltea.ro)

*email:* [office@amaltea.ro](mailto:office@amaltea.ro)

**Tipar: EMPIRE Print – RomExpo, București**

tel.: 021 / 316 96 40, 031 / 405 99 99

email: [print@empire.com.ro](mailto:print@empire.com.ro)

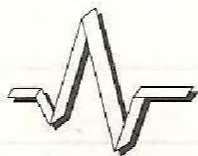


---

CUPRINS

# ELEMENTE ESENȚIALE DE NEUROLOGIE CLINICĂ

INTRODUCERE	7
NOTIUNI GENERALE	8
SINDROMUL DE NEURON MOTOR CENTRAL	25
SINDROMUL DE NEURON MOTOR PERIFERIC	28
CANALIZAREA BAZALĂ	34
EPIDEMIOLOGIE	44
SENSIBILITATE	52
<hr/>	
Dr. Bogdan O. POPESCU	Prof. Dr. Ovidiu BĂJENARU
SEMILOGIA AUDITIVĂ	67
LEZIUNILE SUPRARIA	77
NEURORADII PERIFERICE	88
MIOPATII	94
SINDROMUL MI-ASTENIC	97
BOALA PARKINSON	102
MIOPATII EXTRAPYRAMIDALE	121
MEDICAMENTAȚIE	123
TREMORI	126
DISTONII	128
COREEA	137
BOALA WILSON	133







---

# CUPRINS

INTRODUCERE	7
NOȚIUNI GENERALE DESPRE MOTILITATE	9
SINDROMUL DE NEURON MOTOR CENTRAL	25
SINDROMUL DE NEURON MOTOR PERIFERIC	31
GANGLIONII BAZALI	34
CEREBELUL	44
SENSIBILITATEA	52
SINDROMUL VESTIBULAR	60
SEMIOLOGIA AUDITIVĂ	67
LIMBAJUL ȘI PRAXIA	72
NEUROPATII PERIFERICE	78
MIOPATIILE	84
SINDROAMELE MIASTENICE	92
BOALA PARKINSON	102
MANIFESTĂRI EXTRAPIRAMIDALE MEDICAMENTOASE	122
TREMORUL ESENȚIAL	126
DISTONIILE	128
COREEA	132
BOALA WILSON	138

EPILEPSIA	141
BOLILE CEREBROVASCULARE NOȚIUNI DE ANATOMIE A VASCULARIZAȚIEI CEREBRALE	160
ACCIDENTELE VASCULARE CEREBRALE ISCHEMICE	170
ACCIDENTELE VASCULARE CEREBRALE HEMORAGICE	184
TROMBOZELE VENOASE CEREBRALE	196
SCLEROZA MULTIPLĂ	200
NEUROINFECȚIILE	208
STAREA DE CONȘTIENȚĂ, SOMNUL ȘI ALTERĂRILE ACESTORA	233
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	245



---

# INTRODUCERE

**A**cest manual nu este nici pe departe exhaustiv. El încearcă să adune noțiunile de bază necesare unui student care începe studiul neurologiei. Am preferat, poate în contrast cu multe alte asemenea manuale, să prezentăm mai puține elemente teoretice pe care să le explicăm însă mai bine. Intenția noastră este de a îmbunătăți de-a lungul timpului acest manual, prin ediții ulterioare, și de aceea orice sugestie de la studenții sau colegii care îl parcurg este și va fi mereu binevenită.

Manualul conține și noțiuni minime de neuroanatomie, neurofiziologie și farmacologie, necesare pentru parcurgerea patologiei neurologice.

Notele de subsol au fost concepute cu scopul principal de a nu întrerupe prin paranteze curgerea logică a textului. Acestea conțin fie explicații ale unor termeni de specialitate, fie aducerea unor completări care pot satisface curiozitatea studenților studioși. Cele câteva scheme, imagini și tabele sunt concepute pentru a ilustra sau sistematiza noțiunile teoretice expuse.

Odată cu finalizarea acestui manual, mulțumim în primul rând studenților noștri, care prin întrebările și nelămuririle lor de-a lungul anilor ne-au făcut să reflectăm în permanență la natura bolilor neurologice și să căutăm noi înșine răspunsuri mai corecte și mai puțin convenționale.

În egală măsură, am dori să mulțumim colegilor noștri de catedră, Conf. Dr. Cristina Tiu, Dr. Ioana Mîndruță, Dr. Raluca Nistor și Dr. Mihai Vasile, pentru discutarea modului optim în care acest manual ar trebui elaborat și pentru o colaborare extrem de importantă și de lungă durată, cât și doamnei Maria Nițoi, secretara catedrei, pentru eforturile depuse alături de noi în activitatea de zi cu zi.

Un real ajutor am primit și de la reprezentanții altor catedre de neurologie din București și din țară, în încercarea comună de a optimiza la nivel național procesul didactic, atât în neurologie, cât

și în activitatea științifică a Societății de Neurologie din România, care este strâns legată de modul în care ne instruim studenții.

Nu în ultimul rând mulțumim familiilor noastre care ne-au susținut în efortul de a așterne pe hârtie această carte.

Autorii



# NOȚIUNI GENERALE DESPRE MOTILITATE

**M**otilitatea voluntară necesită o succesiune de contracții ale diferitelor grupe musculare care să facă posibilă realizarea unui act motor. Există multe structuri nervoase, atât centrale, cât și periferice<sup>1</sup>, care trebuie să fie integre și funcționale pentru ca un act motor să se desfășoare normal. Acestea sunt: cortexul motor (unde se găsesc *neuronii motori centrali*), ganglionii bazali, cerebelul, măduva spinării și trunchiul cerebral (la nivelul cărora se găsesc axonii neuronilor motori centrali sau așa-numitul *fascicul piramidal*, căile motorii supraspinale non-piramidale și pericarionii neuronilor motori periferici, precum și o multitudine de neuroni intercalari care interconectează semnalizarea pe diferitele căi motorii), nervii periferici (care conțin mai multe tipuri de fibre, printre care axonii *neuronilor motori periferici*, care au pericarionul în cornul anterior medular), sinapsele neuromusculare (plăcile motorii) și mușchii striati (scheletici). Astfel, clasic, calea motilității voluntare are ca suport anatomic neuronii motori centrali (primul neuron al căii) și neuronii motori periferici (al doilea neuron al căii), sinapsele dintre aceștia fiind situate la nivelul cornului anterior medular (vezi figura 1). Asociat celor doi neuroni principali ai căii motorii propriu-zise, la nivelul măduvei spinării și trunchiului cerebral se găsesc o serie de neuroni intercalari, prin intermediul cărora diferitele căi supraspinale și segmentare modulează informația privind activitatea motorie care urmează să fie transmisă către mușchi prin neuronii motori periferici (calea motorie finală comună). În tot cazul,

<sup>1</sup> Noțiunea de central și periferic se referă, în limbajul neurologic, la apartenența la sistemul nervos central (SNC) sau, respectiv, la sistemul nervos periferic (SNP). SNC cuprinde encefalul și măduva spinării, iar SNP, nervii periferici (spinali, cranieni, autonomi).



mișcările voluntare normale, corecte, fine, nu s-ar putea desfășura doar prin activarea căii piramidale. *Ganglionii bazali*, care sunt interconectați cu cortexul premotor și motor, dar și cu cel parietal, temporal și occipital, au rolul de a participa la inițierea mișcării și la realizarea actului motor complex, integrat dinamic într-un comportament motor adecvat în fiecare moment existențial al individului, și de a asigura un tonus muscular optim pentru fiecare mișcare în parte. *Cerebelul* asigură coordonarea mișcărilor, cu reglarea rapidă și permanentă a tonusului grupelor musculare agoniste și antagoniste, adaptată perfect țintei actului motor plănuir.

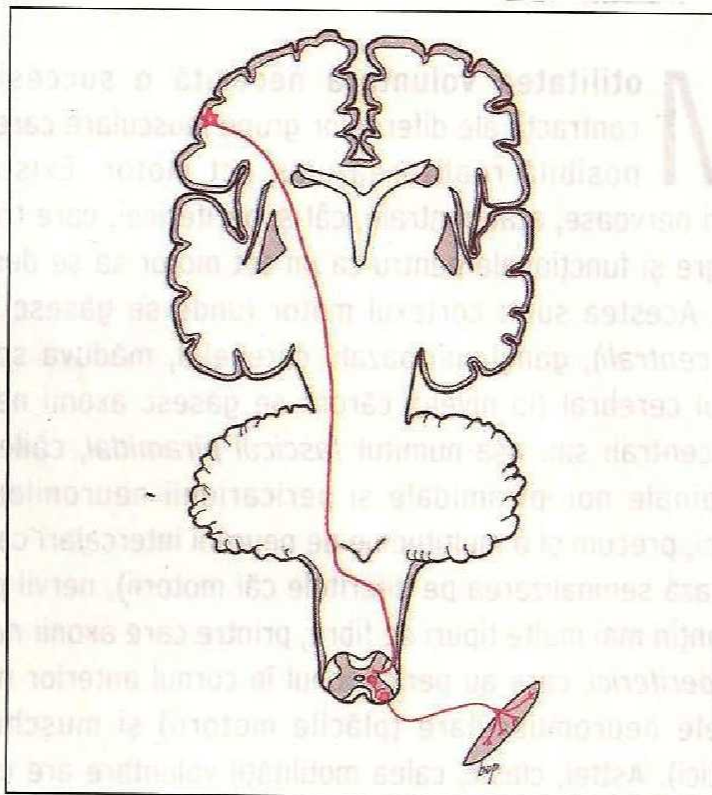


Figura 1. Reprezentarea schematică a căii motilității voluntare

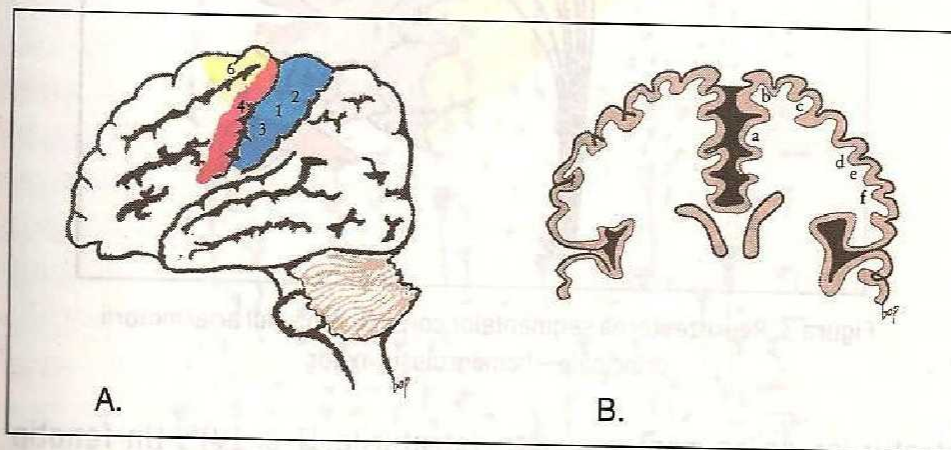
### Tractul piramidal (corticospinal)

Majoritatea pericarionilor neuronilor motori centrali sunt situați la nivelul cortexului cerebral, în girusul precentral, unde se găsesc aria motorie primară (aria 4 Brodmann<sup>2</sup>) și aria motorie secundară

<sup>2</sup> Ariile de reprezentare corticală a diferitelor funcții neurologice poartă și numere, după cum au fost descrise pentru prima dată de către Brodmann întâiul savant care a demonstrat că există arii corticale „specializate”. În tot cazul, cercetarea din ultimele decenii a arătat că la



(aria 6). În tot cazul, anumiștii au demonstrat că nu mai puțin de o treime dintre fibrele fascicului piramidal își au originea la nivelul ariilor senzitive 3, 1 și 2 de la nivelul lobului parietal, girusul post-central. Figura 2A prezintă schematic localizarea acestor arii pe emisferele cerebrale. Aria motorie primară prezintă o somatotopie a grupelor musculare scheletice, prin aceasta înțelegându-se că populații diferite, învecinate, de neuroni, activează diferiți mușchi ai segmentelor corpului (membru inferior, trunchi, membru superior, față, faringe, buze etc., vezi figura 2B). Întrucât în reprezen-



**Figura 2.** Localizarea ariilor motorii la nivelul cortexului cerebral. A. În clasificarea Brodmann, aria motorie principală (la nivelul girusului precentral) este aria 4, aria motorie secundară este aria 6, iar ariile senzitive de la nivelul lobului parietal, girusul postcentral, sunt ariile 3, 1 și 2. B. În secțiune coronară, reprezentarea este: a – picior, b – membru inferior și trunchi, c – membru superior, d – regiunea cervicală, e – față, f – limbă.

tarea corticală numărul de neuroni alocați fiecărui segment nu este proporțional cu masa musculară, ci mai degrabă cu numărul de grupe musculare care sunt capabile de contracții independente, segmentele care execută mișcări mai elaborate au o reprezentare mai largă, acest fapt ducând la o imagine aparent „deformată“ a corpului uman, care a fost denumită homunculus motor<sup>3</sup> (figura 3).

Din punct de vedere histologic, această arie corticală se caracterizează prin predominanța neuronilor piramidali, care se găsesc în straturile corticale III și V, cu o reprezentare slabă a

<sup>2</sup> (continuare) exercitarea fiecărei funcții participă cu mult mai multe arii corticale decât s-a crezut inițial. În această carte vom subînțelege că este vorba de descrierea lui Brodmann de fiecare dată când vom folosi arii corticale numerotate.

<sup>3</sup> Homunculusul motor uman a fost caracterizat pentru prima dată de către neurochirurgul canadian Penfield, care a stimulat cortexul unor pacienți conștienți pe masa de operație și a observat ce grupe musculare se contractă.



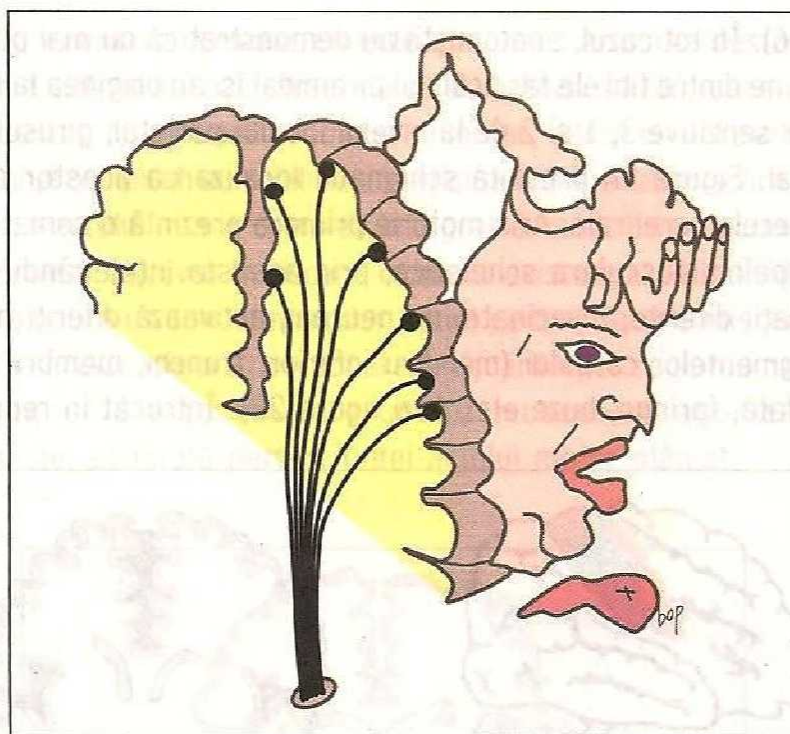


Figura 3. Reprezentarea segmentelor corpului la nivelul ariei motorii principale – homunculusul motor

straturilor de neuroni granulari (straturile II și IV)<sup>4</sup>. Un fenotip neuronal caracteristic pentru ariile motorii (prezent atât în girusul precentral, cât și în cel paracentral) este cel al celulelor piramidale gigante Betz, cu pericarioni cu dimensiuni până la 120  $\mu\text{m}$ , care apar în stratul V. Studiile anatomice amănunțite au stabilit însă că numai 3-5% dintre axonii corticospinali aparțin celulelor Betz, majoritatea fiind axoni ai neuronilor piramidali de mici dimensiuni. Figura 4 schițează organizarea pe straturi neuronale a cortexului cerebral.

Axonii care emerg de la nivelul ariei motorii au o orientare în evantai (compunând coroana radiată, vezi figura 3), după care fibrele corticospinale se strâng la nivelul capsulei interne (brațul posterior) într-un fascicul foarte condensat, pentru a străbate apoi trunchiul cerebral. La nivelul capsulei interne, fibrele își păstrează somatotopia, și anume în genunchiul capsulei este reprezentată extremitatea cefalică (prin componenta cortico-nucleară sau geniculată), apoi, în continuare, în brațul posterior dinspre anterior spre posterior, segmentele superioare ale corpului (membre superioare),

<sup>4</sup> Majoritatea cortexului cerebral uman este de tip isocortex, adică prezintă o citoarhitectură în șase straturi. Cortex de tip paleocortex sau arhicortex, cu mai puține straturi neuronale, se întâlnește totuși la nivelul unor structuri cerebrale conservate de-a lungul evoluției (cum ar fi sistemul limbic).



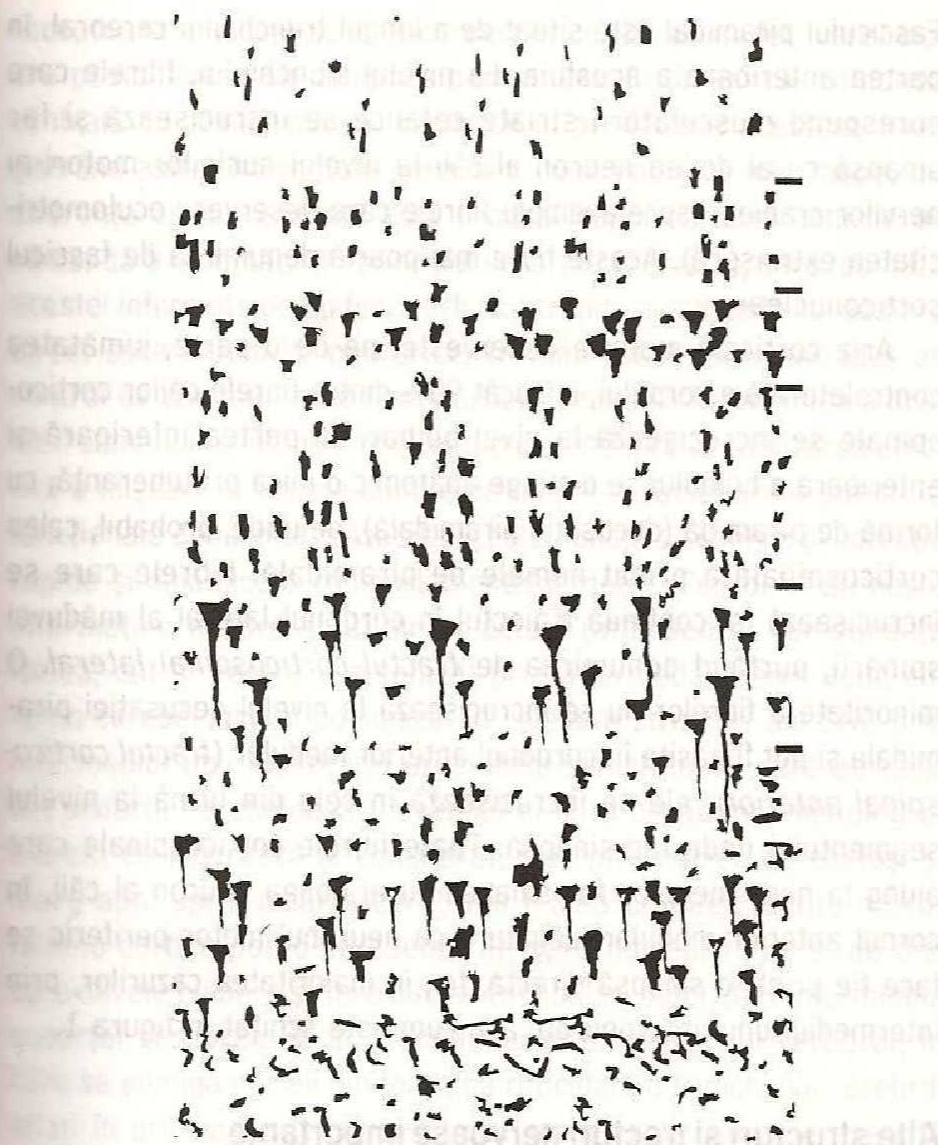


Figura 4. Schița organizării histologice, pe straturi neuronale (I-VI), a cortexului cerebral

trunchiul, iar posterior, segmentele inferioare (membre inferioare). În mezencefal, calea piramidală ocupă 3/5 mediane din partea cea mai anterioară a pedunculilor cerebrali (cincimea cea mai laterală și respectiv cea mai medială fiind ocupate de fibrele cortico-ponto-cerebeloase), fibrele corespondente segmentelor superioare fiind situate medial, iar cele corespondente segmentelor inferioare fiind așezate lateral. La nivelul punții, fibrele piramidale sunt mai disociate, fără să mai aibă aspectul de fascicul compact ca în mezencefal, datorită prezenței în baza punții a numeroși nuclei proprii care „îndepărtează” fibrele descendente motorii (acest aspect este foarte important pentru înțelegerea unor particularități topografice clinice în distribuția deficitului motor în unele leziuni pontine, în particular în cazul accidentelor vasculare cerebrale).



Fasciculul piramidal este situat de-a lungul trunchiului cerebral, în partea anterioară a acestuia. La nivelul trunchiului, fibrele care corespund musculaturii striate cefalice se încrucișează și fac sinapsă cu al doilea neuron al căii la nivelul nucleilor motori ai nervilor cranieni (spre exemplu fibrele care deservesc oculomotricitatea extrinsecă). Aceste fibre mai poartă denumirea de fascicul corticonuclear.

Aria corticală motorie deservește, pe de o parte, jumătatea contralaterală a corpului, întrucât 90% dintre fibrele căilor corticospinale se încrucișează la nivel bulbar. În partea inferioară și anterioară a bulbului se distinge anatomic o mică protuberanță, cu formă de piramidă (decusația piramidală), de unde, probabil, calea corticospinală a primit numele de piramidală. Fibrele care se încrucișează își continuă traiectul în cordonul lateral al măduvei spinării, purtând denumirea de *tractul corticospinal lateral*. O minoritate a fibrelor nu se încrucișează la nivelul decusației piramidale și pot fi găsite în cordonul anterior medular (*tractul corticospinal anterior*); ele se încrucișează în cele din urmă la nivelul segmentului unde fac sinapsă. Toate fibrele corticospinale care ajung la nivel medular fac sinapsă cu al doilea neuron al căii, în cornul anterior medular. Legătura cu neuronul motor periferic se face fie printr-o sinapsă directă, fie, în majoritatea cazurilor, prin intermediul unui interneuron, așa cum este schițat în figura 1.

### Alte structuri și tracturi nervoase importante pentru motilitate

Cortexul motor este conectat nu numai cu măduva spinării, ci și cu corpul striat<sup>5</sup> și, prin intermediul pedunculului cerebelos mijlociu de la nivelul punții, cu cerebelul; fibrele acestor conexiuni sunt alăturate celor din tractul corticospinal. Alte neurocircuite care deservesc funcția motorie conectează cortexul motor, direct sau indirect, cu talamusul, nucleul roșu, substanța neagră mezencefalică și formațiunea reticulată de la nivelul trunchiului cerebral.

**Cerebelul** exercită control asupra actului final motor prin poziția sa particulară în structura sistemului nervos central, deoarece este așezat „în paralel” cu axul căii motorii principale, primind informații atât de la scoarța cerebrală, cât și de la structurile

<sup>5</sup> Corpul striat este alcătuit din nucleul caudat și putamen; acești nuclei fac parte din ganglionii bazali, funcțiile acestora se vor detalia la capitolul respectiv.



receptoare musculo-scheletice periferice. În acest fel, cerebelul are posibilitatea să compare permanent, în dinamică, comanda centrală cu „dimensiunea“ realizării în periferie a acesteia, înregistrând astfel diferențele între cele două tipuri de informație, iar diferența astfel rezultată este trimisă înapoi către structurile de comandă a motilității (în principal scoarța cerebrală), care, pe baza acestei informații de tip feedback, vor trimite o comandă corectoare direct spre stucturile periferice. În felul acesta se realizează un control de cea mai mare finețe asupra realizării în dinamică a mișcării comandate inițial, într-o relație dependentă de realizarea efectivă a mișcării în fiecare unitate de timp. Cerebelul are o structură funcțională deosebită, adaptată acestei funcții de control și corecție rapide și dinamice a comportamentului motor. Cerebelul primește informațiile despre actul motor actual (atât pentru componenta fazică, cât și pentru cea tonică) prin intermediul celor două căi spino-cerebeloase și comunică cu celelalte structuri din SNC prin intermediul mai multor căi organizate somatotopic, care pornesc din scoarța cerebeloasă (la rândul ei cu o organizare histologică extrem de riguroasă și complexă), trec prin nucleii cerebeloși și merg apoi spre scoarța cerebrală (calea cerebelo-dento-rubro-talamo-cortico-ponto-cerebeloasă), spre nucleul roșu, și de aici spre olivele bulbare și spre nucleii vestibulari. Apoi, prin intermediul scoarței cerebrale și al acestor nucleii din trunchiul cerebral, la care se adaugă nucleii din formația reticulată a trunchiului cerebral aflați în principal sub controlul căii cortico-reticulate, se exercită influențele modulatorie asupra activității musculaturii scheletice. În același timp, toate aceste formațiuni trimit informații înapoi spre scoarța cerebeloasă. Nu în ultimul rând trebuie subliniat faptul că importanța strategică a cerebelului în controlul comportamentului motor este cu atât mai mare cu cât acesta are un rol esențial în realizarea și funcționarea memoriei comportamentale.

**Ganglionii bazali** sunt conectați cu cortexul motor, atât prin aferențe, cât și prin eferențe. Fibrele de la nivel cortical fac sinapsă la nivelul corpului striat (fibre cortico-striate), care este conectat cu globus pallidus<sup>6</sup>, de la nivelul căruia pleacă eferențe către cortex, cu stație la nivel talamic, astfel închizându-se bucla de feedback. O altă asemenea buclă neuronală cuprinde corpul striat, globus pallidus și nucleul subthalmic. Privind extrem de simplist un sistem de o complexitate biologică remarcabilă, neurocircuitele care cuprind

<sup>6</sup> Globus pallidus face parte, împreună cu corpul striat, din ganglionii bazali.



ganglionii bazali reglează motilitatea în două sensuri: fie facilitează mișcările voluntare inițiate de cortexul motor și, simultan, le inhibă pe cele involuntare, fie invers.

**Formațiunea reticulată** de la nivelul trunchiului cerebral are multiple funcții, printre care și să medieze motilitatea. *Fasciculul reticulospinal*, care conectează formațiunea reticulată și cornul anterior medular, are două contingente de fibre: pontin și bulbar. Fibrele reticulospinale *pontine* facilitează contracția mușchilor anti-gravitaționali (fiind în mare măsură sinergice cu funcția căii vestibulospinale). Dimpotrivă, similar fasciculului rubrospinal, fibrele reticulospinale *bulbare* facilitează contracția flexorilor și inhibă contracția extensorilor.

**Alte căi motorii supraspinale** non-piramidale, care prin funcția lor modulează activitatea motorie, găsindu-se însă sub un control de fond inhibitor al structurilor motorii superioare, și care sunt dinamic dezinhibate numai pentru durate de timp limitate, sunt: *calea tectospinală* (care asigură mișcările automatico-reflexe oculocefalogire și acusticocefalogire), *calea interstițiospinală* (implicată în modularea mișcărilor capului și ale globilor oculari), *calea rubrospinală* (care asigură facilitarea mișcărilor pe musculatura flexoare distală a membrilor, fără să fie astfel sinergică cu calea reticulo-spinală bulbară, care controlează musculatura posturală<sup>7</sup>), *calea vestibulospinală*<sup>8</sup> (care facilitează tonusul pe musculatura extensoare a trunchiului și membrilor, având efecte, în bună măsură, dar nu în totalitate, sinergice cu activitatea căii reticulospinale pontine) și *calea olivospinală* (aflată sub influența paleocerebelului și nucleului roșu prin intermediul tractului central al tegmentului).

**Notă clinică:** Spasticitatea care însoțește deficitul motor în cadrul sindromului de neuron motor central (vezi mai jos) este nu numai un efect al lezării directe a fibrelor corticospinale, ci și al lezării fibrelor adiacente celor corticospinale, cu rol în modularea mișcării voluntare și tonusului muscular.

**Neuronii motori periferici** reprezintă segmentul final al căii motilității voluntare, făcând legătura între structurile nevraxiale<sup>9</sup>

<sup>7</sup>La om, spre deosebire de animalele inferioare lui, această cale are o importanță funcțională mai mică ca urmare a dezvoltării căii cortico-spinale, care asigură realizarea mișcărilor voluntare de mare finețe prin activarea mușchilor flexori distali ai membrilor superioare.

<sup>8</sup>În condiții experimentale, dezinhibiția acestei căi este responsabilă în principal de postura de rigiditate prin decerebrare.

<sup>9</sup>Prin nevrax se înțelege sistemul nervos central.



de comandă și control, pe de o parte, și mușchii striati (structurile efectoare), pe de cealaltă parte. Pericarionii acestora se găsesc atât la nivelul nucleilor motori ai trunchiului cerebral, cât și la nivelul cornului anterior medular, de aici trimitându-și axonii prin intermediul nervilor cranieni cu componentă motorie (oculomotor comun, trohlear, trigemen, abducens, facial, glosofaringian, vag, accesoriu și hipoglos) sau al nervilor spinali, până la nivelul grupelor musculare inervate. Un singur neuron motor poate inerva de la câteva până la peste o mie de fibre musculare striate. Fiecare neuron constituie împreună cu fibrele musculare inervate o *unitate motorie*. În mod logic, în segmentele anatomice unde se pot realiza mișcări fine (de exemplu fața sau degetele mâinilor) există unități motorii cu un număr mic de fibre, pe când în segmentele care realizează mișcări grosiere și care dezvoltă forțe importante (musculatura posturală și cea a centurilor) unitățile motorii conțin un număr mare de fibre.

Pe lângă fasciculul piramidal, toate căile care participă la controlul și reglarea motilității voluntare (fasciculele reticulospinal, rubrospinal, tectospinal, olivospinal) se termină la nivelul cornului anterior medular, făcând sinapsă cu pericarionii neuronilor motori periferici, aceștia constituind ceea ce Sherrington a denumit „calea finală comună” a motilității voluntare.

Există mai multe tipuri de neuroni motori periferici, diferiți ca morfologie și funcție. La nivelul cornului anterior al măduvei se identifică:

- motoneuronii  $\alpha$ , care au pericarionul de dimensiuni mari și care inervează fibrele *extrafusale*<sup>10</sup> ale mușchilor striati prin care se realizează mișcările voluntare;
- motoneuronii  $\gamma$ , cu pericarion de mici dimensiuni, care inervează fibrele intrafusale (de la nivelul fusurilor neuromusculare);
- neuronii **Renshaw**, care sunt interneuroni cu axoni recurenți, cu rol de feedback negativ asupra motoneuronilor  $\alpha$ .

Figura 5 ilustrează sinapsele la nivelul cornului anterior medular care reglează descărcările motoneuronilor.

Fibrele *corticospinale* conduc impulsuri care controlează mișcările rapide, fine, voluntare și majoritatea fac sinapsă cu neuronii intercalari din cornul anterior medular (o parte mai mică direct cu motoneuronii  $\alpha$ ). Tractul reticulospinal își are originea la nivelul

<sup>10</sup> Extrafusale și intrafusale se referă la raportul față de fusurile neuromusculare.



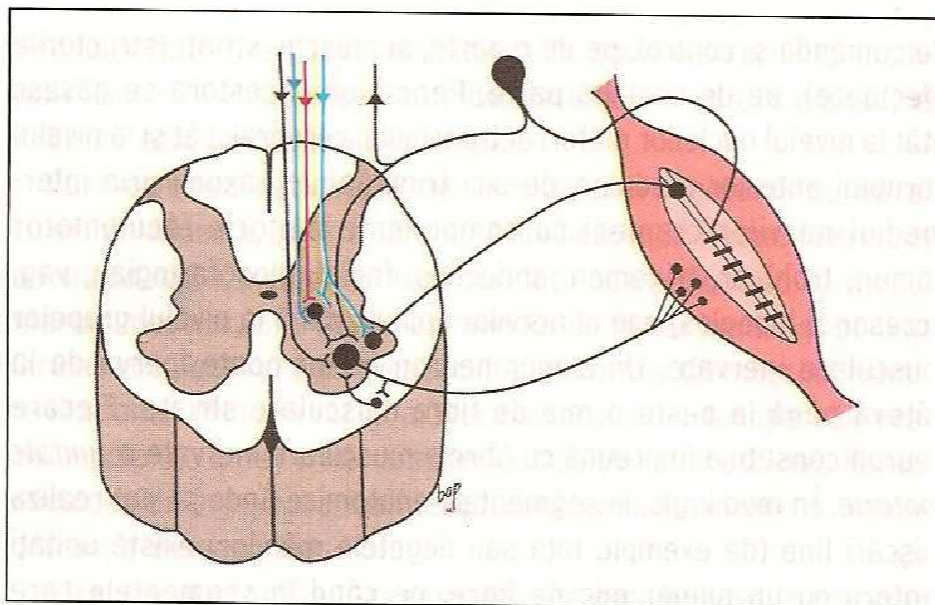


Figura 5. Căile descendente care reglează, la nivel medular, descărcările motoneuronilor. În verde: fasciculele vestibulospinal, olivospinal și tectospinal. În roșu: fasciculul rubrospinal. În albastru: fasciculul reticulospinal. Mai sunt reprezentate (cu negru): fasciculul corticospinal, neuronul de buclă Renshaw, fibrele eferente  $\alpha$  și  $\gamma$ , fusul neuromuscular, placa motorie (sinapsa neuro-musculară), fibrele aferente senzitive care conduc impulsuri ale sensibilității proprioceptive.

formațiunii reticulate din trunchiul cerebral și are ca funcție principală controlul tonusului musculaturii posturale, la care se asociază și alte funcții: inhibarea sau facilitarea mișcărilor voluntare (există fibre inhibitorii și fibre facilitatorii – vezi „Formațiunea reticulată”). De asemenea, tot prin intermediul acestui tract, hipotalamusul controlează descărcările simpatice și parasimpatice. Tractul olivospinal face legătura între nucleii olivari inferiori (situați la nivelul bulbului rahidian) și motoneuronii  $\alpha$  și  $\gamma$ . Tractul *vestibulospinal* își are originea la nivelul nucleilor vestibulari și are o acțiune facilitatorie asupra mușchilor extensori și inhibitorie asupra mușchilor flexori. Tractul *tectospinal* are pericarionii la nivelul colicuilor cvadrigemeni din mezencefal și se ocupă cu controlul mișcărilor posturale reflexe în legătură cu funcția vizuală. În fine, tractul *rubrospinal* face legătura între nucleul roșu mezencefalic și motoneuronii  $\alpha$  și  $\gamma$ , având o funcție opusă tractului vestibulospinal, anume facilitatorie pentru mușchii flexori și inhibitorie pentru mușchii extensori (vezi mai sus).

Activitatea tuturor acestor tracturi este necesară pentru reglarea permanentă a intensității și calității mișcărilor voluntare.

La nivelul măduvei spinării, neuronii motori periferici care controlează grupele musculare proximale și distale ale membrilor au pericarionii conglomerati la nivelul segmentelor cervical (pentru



membrele superioare) și lombo-sacrat (pentru membrele inferioare). La nivelul segmentului toracal medular, inferior de nivelul T1, se găsesc numai pericarioni care inervează grupele musculare axiale.

Așezarea acestor pericarioni respectă următoarele două reguli:

- cei care inervează musculatura *axială* și *proximală* sunt dispuși *medial*, iar cei care inervează musculatura *distală* sunt dispuși *lateral*;
- cei care inervează mușchii *flexori* sunt dispuși *dorsal*<sup>11</sup>, iar cei care inervează mușchii *extensori* sunt dispuși *ventral*.

### Tipuri de mișcări

Pe lângă mișcările voluntare obișnuite, care sunt mișcări determinate conștient și constau într-o serie de contracții succesive ale variatelor grupe musculare și care au un scop final (program motor), există și alte categorii de mișcări, cum sunt cele automate și cele reflexe.

**Mișcările automate** sunt succesiuni de mișcări relativ simple care se execută cel mai frecvent în același fel (în aceeași succesiune), dar care oricând pot fi controlate voluntar. Exemple de astfel de mișcări sunt clipitul, mersul, scrisul, mersul pe bicicletă, mestecatul, scărpinatul etc. Acestea se realizează fără control voluntar permanent. Cu toate acestea sunt mișcări care se conștientizează și se poate interveni oricând voluntar pentru modificarea lor. Mișcările automate sunt fie moștenite genetic (clipitul, mersul, balansul brațelor în timpul mersului), fie încep ca mișcări voluntare și prin repetiția aceluiași program motor devin stereotipe. Pentru a înțelege, să ne imaginăm persoane care încep să practice un sport; la început mișcările sunt neîndemânatică și mai lente, după un timp îndelungat de practică ele devin rapide, automate, stereotipe (spre exemplu bătaia mingii de baschet de podea). Un alt exemplu de acest tip este șofatul. La un începător toate gesturile sunt stângace, chiar dacă acesta înțelege logic ce trebuie să facă. Pe măsura exercițiilor repetate, în luni, poate ani, gesturile devin naturale, automate. Cel mai complex exemplu de mișcări automate îl reprezintă scrisul, care inițial se învață ca mișcare voluntară, sub formă de desen de elemente simple, iar prin repetiție aceste mișcări

<sup>11</sup> Pentru aducerea-aminte a studenților, noțiunile de dorsal, respectiv ventral, sunt echivalente cu acelea de posterior, respectiv anterior.



se transformă în litere, cuvinte scrise, semne de punctuație, pe măsură ce scrisul devine o formă de expresie a limbajului și nu un simplu exercițiu grafic, în care individul nu mai „gândește” cum să deseneze (ca act motor) fiecare literă. Controlul mișcărilor automate se realizează prin integrarea unor arcuri reflexe care se închid la nivel spinal, cât și prin neurocircuite complexe, la care participă trunchiul cerebral, cerebelul, ganglionii bazali și cortexul motor, datorită unei componente a memoriei comportamentale (în realizarea căreia cerebelul și ganglionii bazali au un rol major).

**Mișcările reflexe** se realizează datorită existenței anatomice a unor arcuri reflexe înnăscute și sunt generate de contracții musculare involuntare care apar ca răspuns la stimuli externi sau interni. Acestea sunt independente de controlul structurilor superioare ale SNC (apar și la animalele de laborator decerebrate), care însă le pot influența în sens facilitator sau inhibitor. În tot cazul, fasciculele descendente pot influența intensitatea mișcărilor reflexe (de exemplu astfel se explică exagerarea reflexelor osteotendinoase în sindromul piramidal, inhibiția acestora în stări de anxietate etc.). În cazul în care stimulii periferici care declanșează mișcarea reflexă acționează asupra receptorilor senzitivi cutanați, apar mișcări reflexe de retragere (de exemplu flexia unui membru care vine în contact cu un obiect fierbinte). Dacă stimulul acționează mecanic asupra receptorilor de la nivelul tendoanelor și mușchilor, apar mișcări reflexe de întindere musculară (de exemplu reflexele osteotendinoase).

### **Tipuri de reflexe care implică neuronul motor periferic și tonusul muscular**

**Reflexele osteotendinoase (de întindere musculară, miotatice)** sunt reflexe intrinseci<sup>12</sup>, proprioceptive, monosinaptice<sup>13</sup>, cu centrul reflex situat la nivelul măduvei și respectiv trunchiului cerebral, ceea ce permite o viteză mare de realizare<sup>14</sup>, absolut necesară adaptării lungimii fibrelor musculare la sarcina la care sunt supuse. Receptorii sunt reprezentați de terminațiile anulospirale și de terminațiile „în eflorescență” de la nivelul fusurilor neuro-

<sup>12</sup> Reflexele intrinseci sunt acelea în care receptorii și efectorii sunt localizați la nivelul aceluiași organ sau segment.

<sup>13</sup> Reflexele pot fi monosinaptice, atunci când arcul reflex conține o singură sinapsă, sau polisinpaptice, când arcul reflex conține două sau mai multe sinapse.

<sup>14</sup> Timpul în care se desfășoară acest tip de reflex este de aproximativ 1 ms.

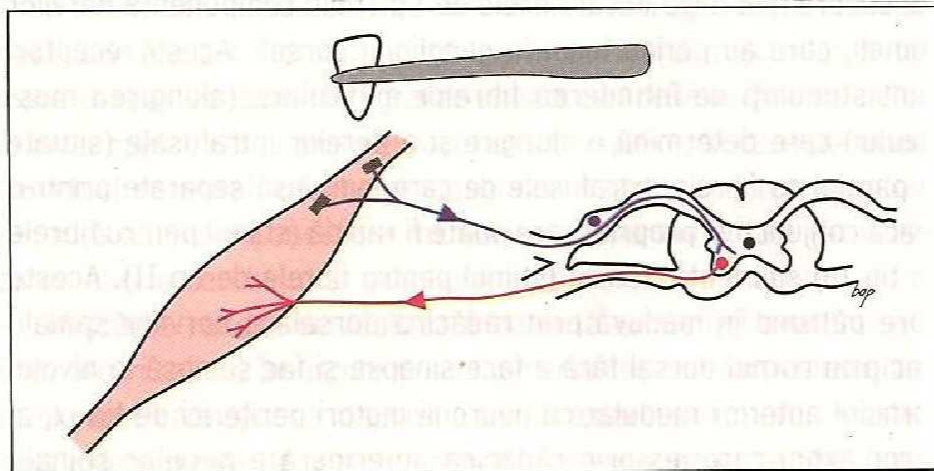


musculare, iar calea aferentă este constituită din fibrele de tip Ia (caracterizate de conducere rapidă) și de tip II (care au o viteză de conducere mai mică decât fibrele de tip I) din componența nervilor spinali, care au pericarionul în ganglionii dorsali. Acești receptori sunt stimulați de întinderea fibrelor musculare (alungirea mușchiului) care determină o alungire și a fibrelor intrafusale (situate în paralel cu fibrele extrafusale de care sunt însă separate printr-o teacă conjunctivă proprie) care poate fi rapidă (stimul pentru fibrele de tip Ia) sau lentă, tonică (stimul pentru fibrele de tip II). Aceste fibre pătrund în măduvă prin rădăcina dorsală a nervilor spinali, trec prin cornul dorsal fără a face sinapse și fac sinapsă la nivelul cornului anterior medular cu neuronii motori periferici de tip  $\alpha$ , ai căror axoni care ies prin rădăcina anterioară a nervilor spinali, intră în structura nervilor periferici și inervează fibrele musculare extrafusale (calea eferentă a reflexului), care, prin contracție, scurtează lungimea mușchiului inițial extins. Astfel, în momentul în care mușchiul suferă o întindere, receptorii intrafusali sunt stimulați, impulsul este condus prin fibrele Ia sau II (în funcție de viteza de întindere și pragul de stimulare al celor două tipuri de receptori, care este mai scăzut pentru terminațiile anulo-spirale) și apoi motoneuronii din cornul anterior comandă contracția fibrelor extrafusale (efectorul reflexului), limitând întinderea excesivă a mușchiului, pe care îl protejează în acest fel de o întindere excesivă care, în extremis, ar putea duce la ruptură musculară. În controlul reflexului miotatic, un rol major îl joacă celulele Renshaw (vezi figura 5), localizate tot în cornul anterior medular stimulate de o colaterală a axonului neuronului motor  $\alpha$ , care nu părăsește teritoriul medular; stimularea acestor celule va genera apariția unui potențial de inhibiție postsinaptică pe care celula Renshaw îl transmite prin axonul său pericarionului motoneuronului  $\alpha$ , care el însuși a determinat acest proces. Rolul biologic al celulelor Renshaw în controlul inhibitor dinamic al motoneuronilor  $\alpha$  este foarte intens, așa cum se poate observa în diferitele condiții patologice care distrug sau inhibă celulele Renshaw și care se manifestă clinic printr-o rigiditate musculară extrem de severă care poate pune uneori în pericol chiar viața individului, mai ales dacă afectează musculatura respiratorie. Aceleași impulsuri generate de către receptorii intrafusali declanșează nu numai contracția mușchiului întins, ci și relaxarea antagonistului acestuia<sup>15</sup>, efect care este

<sup>15</sup> Prin stimularea interneuronilor spinali inhibitori de tip Ia.



denumit *inhibiție reciprocă*<sup>16</sup>. Figura 6 ilustrează schematic realizarea reflexului miotatic.



**Figura 6.** Arcul reflex care stă la baza reflexelor osteotendinoase. Percuția tendonului mușchiului stimulează receptorii de la nivelul fusurilor neuromusculare, impulsul este condus pe calea aferentă, reprezentată de fibre de tip Ia din nervii spinali (în albastru), cu pericarionul în ganglionii dorsali. Aceste fibre fac sinapsă directă cu motoneuronii  $\alpha$  la nivelul cornului anterior medular (în roșu), care comandă contracția fibrelor extrafusale.

**Reflexele tendinoase inhibitorii (miotatice inverse)** sunt reflexe intrinseci, proprioceptive, polisinaptice. Receptorii se găsesc la nivelul tendoanelor musculare și sunt reprezentați de organele tendinoase Golgi, componenta aferentă este constituită de fibre de tip Ib (fibre cu cea mai mare viteză de conducere, ca și fibrele de tip Ia). Stimulul care declanșează activarea receptorilor este reprezentată de creșterea tensiunii la nivelul tendoanelor musculare (în condiții reale biologice generate de scurtarea lungimii fibrelor musculare) și are ca efect inhibiția contracției mușchiului omonim în momentul în care tensiunea atinge un anumit prag. Pe lângă inhibiția contracției mușchiului agonist, acest reflex declanșează și activarea tonică a mușchiului antagonist, având două roluri importante: protecția împotriva unei întinderi tendinoase exagerate (care în extremis ar putea conduce la dezinserție musculară) și informarea proprioceptivă a SNC în legătură cu gradul de întindere a diferitelor grupe musculare.

<sup>16</sup> Pentru a putea realiza o mișcare trebuie nu numai să contractăm o grupă musculară, dar să și relaxăm simultan grupa musculară antagonistă. Spre exemplu, contracția mușchiului biceps, care determină flexia antebratului pe braț, se însoțește de relaxarea tricepsului care este mușchiul antagonist, extensor. Inhibiția reciprocă este importantă nu numai pentru reflexul miotatic, ci și pentru coordonarea mișcărilor voluntare – astfel cortexul motor trebuie să trimită simultan impulsuri către două grupe musculare.



**Reflexele de flexie (de retragere, de îndepărtare)** au ca scop principal îndepărtarea corpului de stimulii nociceptivi și sunt reflexe extrinseci<sup>17</sup>, polisinaptice. Din cauza faptului că includ în arcul reflex mai multe sinapse, latența acestora este mai mare decât a reflexelor monosinaptice. Exemple tipice de reflexe de flexie sunt retragerea membrului superior la atingerea unui obiect fierbinte sau retragerea membrului inferior la călcarea pe un obiect ascuțit. În aceste cazuri, de la nivelul receptorilor cutanați, prin intermediul fibrelor nervoase senzitive de tip C sau delta, impulsul este condus la nivel spinal. Aceste fibre realizează aici sinapse cu interneuroni, atât excitatori, cât și inhibitori. Interneuronii excitatori fac la rândul lor sinapsă cu motoneuronii care inervează grupele musculare flexoare, iar interneuronii inhibitori cu motoneuronii care inervează grupele musculare extensoare (inhibiție reciprocă). Astfel, membrul la nivelul la care a fost perceput stimulul va reacționa prin flexie și îndepărtare de stimul. Rolul acestor reflexe este protectiv față de stimulii cu potențial lezional din mediul exterior. Reflexele de flexie sunt în mod obișnuit însoțite și de *reflexe de extensie încrucișate* (în timp ce la membrul stimulat se contractă flexorii, la membrul contralateral se contractă extensorii). Această reacție are ca rol în primul rând consolidarea posturii – când flectăm unul dintre membrele inferioare avem nevoie de o contracție musculară sporită la nivelul celuilalt pentru a putea păstra ortostațiunea sau poziția. Dorim să insistăm că funcționarea reflexelor de flexie nu are nici o legătură cu durerea, care este percepută cortical ulterior față de momentul realizării acestor reflexe, al căror centru este situat la nivel medular.

**Tonusul muscular** reprezintă starea de contracție parțială permanentă a mușchilor scheletici. Fibrele musculare nu prezintă grade diferite de contracție, acestea nu pot fi decât fie contractate, fie relaxate. De aceea, un număr mai mic sau mai mare de fibre musculare sunt contractate la nivelul fiecărui mușchi scheletic; pentru a se evita epuizarea metabolică, aceste fibre care sunt contractate se schimbă în permanență. Reglarea tonusului muscular se face prin intermediul reflexelor miotatice și miotatice inverse descrise mai sus. În plus, un rol important îl au motoneuronii de la nivelul cornului anterior medular (de mai mici dimensiuni

<sup>17</sup> Reflexele extrinseci sunt o categorie mai largă de reflexe, în care receptorii și efectorii nu sunt localizați la nivelul aceluiași organ. Exemple de astfel de reflexe sunt reflexele cutanate abdominale, reflexul cornean, cremasteric etc.), strănutul, reflexul acustic, reflexul velo-palatin.



decât cei  $\alpha$ ), care inervează miofibrilele din structura fibrelor intrafusale din fusurile neuromusculare, reglând contracția permanentă a fibrelor intrafusale, pentru ca acestea să poată fi responsive la întindere și să declanșeze reflexul miotatic. Toate căile motorii supraspinale (vezi mai sus) fac sinapsă în cornul anterior cu motoneuronii  $\alpha$  și/sau  $\gamma$ , exercitând, pe lângă transmisia comenzii motorii, o modulare a tonusului muscular de la nivelul centrilor motori superiori. Prin aceste mecanisme, tonusul muscular se găsește într-o permanentă ajustare care să permită diferite *posturi sau mișcări adecvate comportamentului* în fiecare moment al existenței individului.

**Notă clinică.** Leziunile cerebeloase pot genera hipotonie ipsilaterală, întrucât cerebelul are un rol facilitator asupra tonusului muscular. Mai precis, *paleocerebelul* primește aferențe proprioceptive de la nivelul mușchilor și tendoanelor (prin intermediul tracturilor spinocerebeloase și spinoreticulare – reticulocerebeloase) și trimite eferențe către neuronii motori periferici, îndeosebi de tip  $\gamma$ , prin tracturile vestibulospinal, reticulospinal și rubrospinal. În momentul în care scade tonusul, frecvența impulsurilor aferente către paleocerebel scade, acesta răspunzând prin eferențe, prin stimularea motoneuronilor  $\gamma$ , care se soldează cu creșterea tonusului.



---

# SINDROMUL DE NEURON MOTOR CENTRAL

(sindromul piramidal)

Există o varietate mare de afecțiuni neurologice care pot include în tabloul clinic un sindrom piramidal. Exemple în acest sens sunt: accidentele vasculare cerebrale (ischemice sau hemoragice), traumatismele cranio-cerebrale și vertebro-medulare, scleroza multiplă, tumorile cerebrale, scleroza laterală amiotrofică, variate neuroinfecții (meningite, encefalite) etc.

**Semnele clinice** care se reunesc în cadrul sindromului piramidal sunt:

1. *Deficitul motor*, care se exprimă prin scăderea forței musculare de diferite grade; clinic acesta se pune în evidență prin probe de pareză și se poate cuantifica prin scale de deficit motor.
2. *Exagerarea reflexelor osteo-tendinoase (ROT)*, care au o bruschețe și o amplitudine crescute. ROT sunt reflexe monosinaptice, intrinseci (vezi „Sindromul de neuron motor periferic”). Exemple sunt reflexele bicipital (C5-C7), stiloradial (C5-C7), tricipital (C6-C8), rotulian (L2-L4), achilean (L5-S2). ROT vii se însoțesc adesea de *clonus*, alt element semiologic al sindromului piramidal.
3. *Diminuarea (abolirea) reflexelor cutanate și echivalentelor care se închid la nivelul unor mucoase externe* (abdominale – RCA, cremasteriene, cornean, velopalatin, farin-gian). Toate acestea sunt reflexe polisinaptice, extrinseci, a căror realizare este facilitată de funcția normală a căii piramidale.



4. *Apariția reflexelor patologice*<sup>18</sup>, cum ar fi reflexul Babinski (și echivalentele sale extensoare la membrele inferioare), reflexul Rossolimo (și echivalentele sale flexoare la membrele inferioare și cele superioare), reflexul palmo-mentonier (Marinescu-Radovici), ineputabilitatea reflexelor de linie mediană ale feței ș.a.m.d.
5. *Spasticitatea*, care este o formă de hipertonie musculară specifică sindromului piramidal, care se caracterizează prin afectarea grupelor musculare „antigravitaționale” (flexorii membrului superior și extensorii membrului inferior) și prin variația tonusului muscular în funcție de gradul de întindere musculară (cedează „în lamă de briceag”, spre exemplu când antebrațul e complet flectat pe braț, tonusul este foarte crescut și pe măsură ce antebrațul se extinde pasiv, tonusul scade). Afectarea tonusului se spune că este „elastică”, în sensul că după modificarea pasivă a poziției segmentelor afectate de spasticitate, acestea revin relativ rapid, dar nu brusc, la poziția inițială. Spasticitatea la nivelul membrului inferior duce și la o formă patologică de mers, și anume „mersul cosit” (pacientul nu poate face flexia genunchiului pentru a ridica piciorul de pe sol și atunci înaintează prin rotirea laterală a întregului membru inferior, mișcare similară cu mișcarea coasei).
6. *Sincineziile* sunt mișcări involuntare ale membrelor paralizate, cel mai frecvent asociate unor alte mișcări sau activități reflexe (spre exemplu mișcări involuntare în timpul căscatului, strănutului sau al mișcării voluntare a membrelor sănătoase). În funcție de condițiile de apariție a sincineziilor se descriu trei tipuri de astfel de mișcări involuntare: *sincinezii globale* (contractii globale ale membrelor paralizate declanșate de acte reflexe bruște: căscat, strănut etc.), *sincinezii de imitație* (membrele paralizate schițează o mișcare „în oglindă” față de mișcarea realizată cu forță crescută contra unei rezistențe cu membrele sănătoase) și *sincinezii de coordonare* (când apar contractii pe grupe musculare paralizate la un membru, atunci când acesta este deplasat activ, voluntar, prin acțiunea altor grupe musculare neafectate sau mai puțin afectate: de exemplu mișcarea

<sup>18</sup> Reflexele patologice sunt reflexe care nu apar la persoanele sănătoase, ci numai la cele cu leziuni ale tractului piramidal.



sincinetică de extensie a mâinii paralizate când se face ridicarea membrului superior respectiv prin acțiunea voluntară a musculaturii proximale active).

Adesea, studenții se așteaptă să găsească la un pacient cu sindrom piramidal toate semnele enumerate mai sus. De aceea credem că trebuie menționat că foarte rar se întâmplă în clinică să vedem un bolnav care să prezinte toate semnele sindromului piramidal. În general, prezența a unul sau două semne este suficientă pentru a orienta diagnosticul clinic (spre exemplu asocierea deficit motor plus ROT vii sau chiar numai un reflex patologic clar).

**Deficitul motor** se denumește în limbaj neurologic în funcție de *intensitate, localizare și numărul membrilor afectate*. Astfel, dacă intensitatea deficitului este completă, totală (la nivelul segmentului respectiv lipsește orice fel de mișcare voluntară), se vorbește de *plegie* (deficit plegic) sau *paralizie*. Dimpotrivă, dacă deficitul motor este numai parțial, independent de gradul afectării, se folosește termenul de *pareză* sau deficit paretic. Dacă deficitul motor afectează numai un membru este denumit *monopareză*, iar dacă afectează două membre, *hemipareză* (membrele de aceeași parte) sau *hemipareză cruciată* (un membru superior de o parte și cel inferior contralateral) în timp ce, dacă sunt afectate ambele membre inferioare, este denumit *parapareză*. Termenul de *dipareză* este folosit cu referire la deficitul motor al ambelor membre superioare sau în teritoriul ambilor nervi faciali (dipareză brahială, respectiv dipareză facială). *Tripareză* semnifică afectarea a trei membre, iar *tetrapareză* desemnează deficitul motor la nivelul tuturor celor patru membre. Așa cum deja am stabilit, dacă intensitatea deficitului justifică termenul de plegie, avem de a face cu monoplegie, hemiplegie, paraplegie, tetraplegie. Localizarea deficitului motor se denumește *brahială* pentru membrul superior, *crurală*, în cazul membrului inferior, stângă sau dreaptă, în funcție de partea afectată. Exemple de deficite motorii denumite corect: hemiplegie stângă, monopareză crurală stângă, parapareză.

În funcție de localizarea anatomică a leziunii tractului cortico-spinal, sindromul de neuron motor central poate avea anumite particularități determinate de reprezentarea somatotopică în acel segment. Spre exemplu, afectarea la nivel cortical generează un deficit motor cu o anumită distribuție, întrucât pericarionii de origine ai fibrelor piramidale sunt distribuiți într-un volum cerebral vast. Astfel, o tumoră care se dezvoltă interemisferic (cum ar fi meningioma care ține de coasa creierului) se manifestă printr-un deficit



motor la nivelul membrelor inferioare<sup>19</sup>, în timp ce un accident vascular ischemic în teritoriul superficial al arterei cerebrale medii se poate manifesta printr-un deficit motor *predominant* la față și la membrul superior (facio-brahial). Dimpotrivă, dacă leziunea este localizată inferior, la nivelul capsulei interne sau în mezencefal, întrucât toate fibrele piramidale sunt concentrate într-un volum mic, cel mai adesea leziunea le afectează pe toate în egală măsură, generând un deficit motor *egal distribuit* la nivelul unui hemicorp. La nivelul coroanei radiate, de obicei este vorba de leziuni de mici dimensiuni, cu deficite minime, dar care uneori se acumulează în timp, așa cum se întâmplă în demența vasculară sau în sindromul pseudobulbar vascular<sup>20</sup>. Așa cum arătam în capitolul precedent, datorită particularităților topografice ale căii piramidale la nivel pontin, în leziunile din baza punții (mai ales în accidentele vasculare cerebrale în teritoriul arterelor paramediane pontine), deficitul motor poate fi uneori mai limitat sau se poate să observăm combinații de deficit motor mai puțin așteptate în practica neurologică zilnică (precum dipareză brahială, parapareză sau inabilitatea mâinii asociată cu discretă pareză facială centrală și dizartrie).

Pentru a deduce localizarea encefalică a leziunii, neurologii mai folosesc în clinică alte sindroame asociate sindromului piramidal. Spre exemplu, existența unei pareze de nerv oculomotor comun (ptoză palpebrală, midriază, strâbism) contralaterală unui sindrom piramidal sugerează ca sediu al leziunii trunchiul cerebral, la nivelul pedunculului cerebral, în partea anterioară a mezencefalului (această situație definește sindromul altern<sup>21</sup> Weber). Leziunea fasciculului piramidal la nivelul punții se însoțește adesea de afectarea conexiunilor cerebeloase, ducând la instalarea unei hemipareze însoțite de ataxie<sup>22</sup> (hemipareză ataxică). Dacă leziunea este situată la nivel pontin însă este mai extinsă și caudală, pe

<sup>19</sup> Parapareză este cauzată rar de leziuni cerebrale parasagittale; în marea majoritate a cazurilor este expresia unei afectări medulare.

<sup>20</sup> Sindromul pseudobulbar se referă la un tablou clinic cu deficite variate în sfera nervilor cranieni bulbari (disfagie, disfonie) și care se explică prin leziuni supranucleare, ale axonului neuronului motor central (de aici termenul de *pseudo*-bulbar. În acest sindrom mai apar: mers nesigur, cu pași mici, și plâns facil.

<sup>21</sup> Prin sindrom altern se înțelege o leziune la nivelul trunchiului cerebral care generează un tablou clinic neurologic în care sunt afectați nucleii nervilor cranieni, de o parte, și fibrele lungi, de aceeași parte, dar care conduc impulsuri spre sau de la hemicorpul contralateral. Astfel, clinic apar semne craniene, pe de o parte, împreună cu afectarea hemicorpului, de cealaltă parte.

<sup>22</sup> Ataxia este un semn clinic neurologic care se exprimă printr-un deficit de coordonare și care este în majoritatea cazurilor (însă nu întotdeauna) mărturia unei leziuni cerebeloase. Ataxia va fi discutată pe larg, într-un capitol separat.



lângă deficitul motor se asociază de partea opusă pareze de nervi cranieni (abducens și facial), ai căror nuclei se găsesc la acest nivel (sindrom altern Millard-Gubler). Leziuni foarte întinse și bilaterale ale emisferelor cerebrale, care afectează atât cortexul, cât și substanța albă subiacentă, pot duce la tetrapareză sau tetraplegie în cadrul *sindromului de decorticare*, caracterizat printr-o postură cu flexia membrelor superioare și extensia trunchiului și a membrelor inferioare, însoțită de stare de comă profundă. Afectarea masivă și bilaterală a mezencefalului duce la *aparitia sindromului de decerebrare*, în care pacientul comatos prezintă o tetraplegie cu extensie completă la nivelul tuturor membrelor, trunchiului și capului.

În cazul în care leziunea fasciculului piramidal se află sub decusația piramidelor, sindromul piramidal se exprimă de aceeași parte cu leziunea, iar în situația mult mai rară în care leziunea este localizată paramedian, chiar la nivelul decusației piramidale apare hemipareză cruciată (deoarece unele fibre – cele situate medial – deja s-au încrucișat mai sus, în timp ce fibrele localizate mai lateral încă nu s-au încrucișat).

Leziunile căii piramidale *la nivel medular* sunt relativ ușor de recunoscut, pentru că nu afectează niciodată extremitatea cefalică (afectează numai membrele). Leziunile cervicale, în funcție de etiologie, nivel segmentar, localizarea lor intra- sau extramedulară, pot determina tetrapareză, tripareză, parapareză, dipareză brahială sau monopareză, de grade variabile de intensitate și în diferite combinații. Leziunile localizate toracal sau lombar nu afectează niciodată membrele superioare, determinând parapareză sau monopareză crurală homolaterală leziunii.

Grație prezenței semnelor inferior de nivelul leziunii și asocierii unor alte semne generate de topografia afectării medulare, se pot întâlni tablouri clinice foarte sugestive pentru localizarea topografică a leziunii. Astfel:

- sindromul de neuron motor central se poate asocia cu semne de neuron motor periferic, în cazul în care pe lângă fasciculul cortico-spinal este afectat și cornul anterior medular;
- *secțiunea medulară completă* brutal instalată (cel mai adesea în cadrul traumatismelor vertebro-medulare), se recunoaște prin așa-numitul *șoc spinal acut*, cu pierderea tuturor funcțiilor vegetative (continența sfincteriană, reglarea vasomotorie, anhidroză etc.), anestezie totală (tactilă, termoalgezică, proprioceptivă) sub nivelul leziunii, deficit

- motor plegic (paraplegie sau, dacă leziunea este situată deasupra segmentului medular T2, tetraplegie), reflexe patologice;
- *hemisecțiunea medulară* (sindromul Brown-Séguard) produce *ipsilateral*, deficit motor cu spasticitate, tulburări vegetative, afectarea sensibilității profunde de tip mioartrokinetic și vibrator și o bandă de anestezie termoalgezică corespunzătoare nivelului leziunii, iar *contralateral*, afectarea sensibilității termo-algezice cu nivel sub localizarea leziunii;
  - în cazul unei leziuni la nivel C4 sau superior, apare și pareza mușchilor inspiratori, care poate duce la insuficiență respiratorie.



---

# SINDROMUL DE NEURON MOTOR PERIFERIC

**N**euronii motori periferici pot fi lezați la nivelul pericarionilor (localizați medular sau în trunchiul cerebral), al rădăcinilor anterioare ale nervilor spinali sau al nervilor periferici (cranieni sau spinali). Sindromul de neuron motor periferic (SNMP) trebuie diferențiat de sindromul de neuron motor central, de disfuncțiile plăcii neuromusculare și de bolile musculare. Exemple de afecțiuni care să se caracterizeze semiologic prin SNMP sunt: scleroza laterală amiotrofică (în care mor progresiv motoneuronii de la nivelul cornului anterior), hernia de disc intervertebral (care poate genera o semiologie diversă, dar și o afectare motorie în teritoriul unei singure rădăcini), poliradiculonevrita acută Guillain-Barré (afectare atât a rădăcinilor, cât și a nervilor periferici), sindromul de tunel carpian (afectează strict un nerv periferic – nervul median).

Semnele clinice care caracterizează SNMP sunt:

1. *Deficitul motor* este rezultatul afectării căii motorii finale comune. Distribuția deficitului motor ajută la diferențierea de acela din sindromul piramidal, și anume, apare numai în teritoriul afectat, care poate fi al unei rădăcini, al unui nerv periferic sau mai extins, în cazul în care afecțiunea cuprinde neuroni motori periferici sau nervi periferici la mai multe niveluri.
2. *Hipotonia* însoțește deficitul motor, repectând aceleași grupe musculare. Datorită acestei asocieri, se mai folosește uneori termenul de paraliză flască. Aceasta este caracteristică SNMP și ajută la diferențierea de sindromul piramidal, în care deficitul motor se însoțește de hipertonie de tip spastic<sup>23</sup>.

---

<sup>23</sup> Cu toate acestea, imediat după leziunile sistemului nervos central care afectează și tractul piramidal, poate apărea în prima fază hipotonie musculară (de exemplu așa-numitul „soc spinal”) cu înlocuirea treptată a acesteia cu hipertonie de tip spastic (în zile, săptămâni).



Așa cum s-a menționat deja, hipotonie poate apărea și în leziunile cerebeloase.

3. *Diminuarea (sau abolirea) reflexelor osteotendinoase* este un alt element semiologic esențial. Aceasta poate surveni chiar înaintea apariției deficitului motor sau poate avea o intensitate disproporționată față de deficitul motor. Diminuarea ROT care apare în bolile musculare este întotdeauna proporțională cu gradul deficitului motor. În SNMP reflexele cutanate abdominale sunt conservate (ca și celelalte reflexe extrinseci, atât timp cât mușchii efectori nu prezintă o atrofie marcată).
4. *Contractii musculare spontane* ale grupelor musculare afectate pot face parte uneori din tabloul clinic. Acestea pot lua forma *fasciculațiilor*<sup>24</sup> (contractii dezorganizate ale unităților motorii în grupele musculare denervate care se pot observa la inspecție însă care nu deplasează segmentul respectiv) sau *fibrilațiilor* (contractii cu aceleași caractere, dar care se rezumă la fibre musculare izolate – acestea nu se pot observa la inspecție, ci numai prin examen electromiografic).
5. *Atrofia musculară (amiotrofia)* poate fi și ea mai importantă uneori față de gradul deficitului motor. Se instalează lent, în timp, la săptămâni după agresiunea asupra neuronilor motori periferici. Acest tip de atrofie se mai numește *secundară*, întrucât se produce ca urmare a lezării nervoase, și trebuie diferențiată de cea primară, care este întâlnită în bolile musculare<sup>25</sup>. *Reacția idiomusculară* reprezintă contractia musculară determinată de percuția mecanică a mușchiului. Aceasta este conservată o perioadă îndelungată în atrofiile musculare secundare și este alterată rapid în cele primare.

Ca și în cazul sindromului piramidal, în neurologie se folosesc criterii de diagnostic care folosesc la stabilirea localizării nivelului leziunii.

Astfel, în cazul în care este afectat cornul anterior medular (*leziune pericarională*), nu apare deficit de sensibilitate, ROT sunt afectate precoce, atrofia musculară este severă, deficitul motor

<sup>24</sup> Fasciculațiile nu apar exclusiv în SNMP. Multe persoane sănătoase prezintă fasciculații musculare benigne, care au ca factori predispozanți oboseala, frigul, anxietatea, exercițiul fizic recent.

<sup>25</sup> Biopsia musculară este capabilă să diferențieze atrofia musculară primară de cea secundară. Acest lucru este rareori necesar, întrucât examenele clinic și electromiografic sunt capabile să facă această diferențiere.



poate debuta asimetric. Examenul electromiografic arată în acest caz traseu neurogen, denervare cu reinervare variabilă (reducerea numărului de potențiale de acțiune motorii, cu creșterea amplitudinii și duratei acestora), viteze de conducere nervoasă motorie normale.

*Sindromul radicular* generează deficit motor izolat la nivelul miotomului inervat de rădăcina (rădăcinile) în cauză. Mușchii inervați de la nivelul mai multor rădăcini nu sunt în general afectați, spre deosebire de cei inervați numai de la nivelul rădăcinilor afectate, care prezintă deficit motor și atrofiere semnificative. Dacă pe lângă rădăcina anterioară este afectată și cea posterioară, durerea localizată însoțește SNMP. Sindromul radicular recunoaște drept etiologii afecțiuni compresive (tumori, hernii de disc), inflamatorii (radiculite), traumatice. În poliradiculonevrită există o afectare inflamatorie, atât a rădăcinilor, cât și a nervilor periferici, aceasta are un caracter de multe ori generalizat afectând teritorii extinse și evoluând cu tetrapareză, uneori și cu insuficiență respiratorie.

*Plexurile nervoase* sunt cel mai adesea afectate prin traumatisme, mai rar prin boli inflamatorii sau prin compresiuni locale (plexopatie). În acest caz, în funcție de extensia leziunii, se pot combina caractere ale leziunilor radiculare cu acelea ale leziunilor de nervi periferici. În acest caz, asocierea deficitelor de sensibilitate la SNMP este o regulă.

*Nervii periferici* pot fi afectați în număr de unul (*mononevrită*) sau mai mulți (*polinevrită*). În funcție de nervii afectați și de etiologie, deficitul poate fi pur motor, pur senzitiv, mixt, asociind uneori și un grad variabil de disfuncție autonomă. Suferințele nervilor periferici recunosc multiple etiologii, printre care: metabolice, toxice, carentiale, inflamatorii, traumatice. În leziunile nervilor periferici, atrofia musculară se instalează mai lent și este mai puțin gravă decât în afectarea pericarională.



---

# GANGLIONII BAZALI

**D**enumirea de **ganglioni bazali** înlocuiește din punct de vedere al denumirilor structurilor cerebrale termenul mai vechi de sistem extrapiramidal<sup>26</sup>. Rolurile fiziologice ale ganglionilor bazali sunt numeroase și încă subiect al cercetării medicale. Tradițional și cel mai bine descris dintre acestea este rolul în *controlul activității motorii*. Trebuie de la început reținut faptul că ganglionii bazali nu au conexiuni directe cu neuronii motori periferici și realizează controlul motilității prin intermediul neuronilor motori centrali. O serie de neurocircuite de mare finețe, cu sisteme excitatorii și inhibitorii complicate, însă care permit un reglaj foarte fin, fac posibil ceea ce noi considerăm în mod obișnuit un comportament motor normal.

Pe scurt, ganglionii bazali sunt importanți pentru inițierea mișcărilor voluntare, sunt implicați în derularea mișcărilor automate, în menținerea posturii și intervin în controlul amplitudinii și vitezei de operare a programelor motorii prin reglarea permanentă a tonusului muscular. Pe lângă funcțiile lor clasice legate de motilitate, studii mai recente demonstrează că ganglionii bazali sunt esențiali și pentru procesele cognitive, pentru percepție și comportament.

## Localizarea și structura ganglionilor bazali

Ganglionii bazali reprezintă un set de nucleu<sup>27</sup> nervoși așezați la baza creierului, în profunzimea emisferelor cerebrale, care au

---

<sup>26</sup> Termenul de *extrapiramidal* este foarte ambiguu, cel puțin din punct de vedere formal: teroretic ar putea include toate structurile care nu fac parte din sistemul piramidal. Mai mult, *sindromul extrapiramidal*, noțiune de semiologie neurologică, includea mai multe variante, cum sunt sindromul parkinsonian și sindromul coreic. Pentru aceste motive și mai ales pentru a înlesni deprinderea acestor noțiuni de către studenți, ne vom strădui să folosim cât mai rar termenul extrapiramidal pe parcursul acestei cărți.

<sup>27</sup> Termenul de *nucleu* semnifică, în neurologie și neuroanatomie, o aglomerare de pericarioni în sistemul nervos central. Nu trebuie confundat cu nucleul celular sau cu alte înțelesuri ale cuvântului.



funcții variate. Dintre aceștia, cu funcții relevante pentru motilitate sunt *nucleul caudat*, *putamenul* și *globus pallidus*, care sunt conectați funcțional cu alte două structuri care nu aparțin ganglionilor bazali, și anume, *substanța neagră*<sup>28</sup> (aparține mezencefalului) și *nucleul subthalamic*<sup>29</sup> (aparține talamusului ventral). În egală măsură, în cadrul ganglionilor bazali se găsesc și alți nuclei, care nu sunt implicați în controlul activității motorii, cum ar fi *nucleul accumbens* (implicat în circuitele legate de motivație și plăcere) și *nucleul Meynert*<sup>30</sup> (principala sursă de inervație colinergică a cortexului cerebral, implicat în memorie și cogniție) – care sunt situați împreună în partea ventrală a grupului ganglionilor bazali. De asemenea, în vecinătate se găsește *complexul amigdalian*, care aparține funcțional sistemului limbic, și ale cărui funcții sunt legate de comportamentul emoțional (reacții de frică, furie, agresivitate)<sup>31</sup>. *Clastrumul* este format dintr-o foiță fină de substanță cenușie și este despărțit de suprafața laterală a putamenului prin capsula externă (substanță albă) – funcția acestuia nu este bine cunoscută.

Clinicienii și neuroanatomii folosesc mai multe denumiri ale diferitelor părți ale ganglionilor bazali. Acestea își au originea în aspectul macroscopic sau forma acestor structuri. Pentru a le înțelege și a le reține mai ușor, sunt prezentate în tabelul 1, cât și în figura 7, care reprezintă acești nuclei în secțiune transversală și coronară.

Tabelul 1. Denumirea segmentelor anatomice ale ganglionilor bazali

Denumire	Alcătuire sau sinonime
Nucleul lentiform	Putamen + Globus pallidus
Corpul striat	Nucleul caudat + Nucleul lentiform
Neostriat	Nucleul caudat + Putamen
Paleostriat	Globus pallidus
Arhistriat	Complexul amigdalian

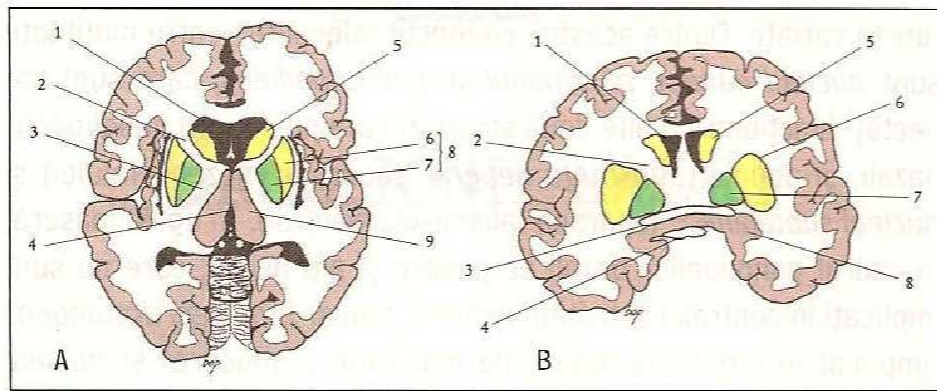
<sup>28</sup> Numele de substanță „neagră” provine din descrierea macroscopică a acestei structuri. Neuronii din pars compacta (situați în partea dorsală a substanței negre) conțin, pe lângă dopamină și melanină, pigment de culoare neagră răspunzător pentru aspectul macroscopic. În pars reticulata (situată ventral), neuronii conțin dopamină și fier, ceea ce generează un aspect macroscopic roșiatic.

<sup>29</sup> Cunoscut și ca nucleul lui Luys, după numele lui Jules Bernard Luys, care l-a identificat pentru prima dată, în anul 1865.

<sup>30</sup> Nucleul bazal Meynert suferă leziuni patologice importante în boala Alzheimer.

<sup>31</sup> Lezarea bilaterală a complexului amigdalian determină sindromul clinic Klüver-Bucy, care a fost descris la maimuțe de laborator. Acesta se caracterizează prin lipsa reacțiilor de frică sau de agresivitate, apetit crescut, hipersexualitate cu pierderea discriminării heterosexuale. În cadrul acestui sindrom, memoria nu este afectată.





**Figura 7.** Nucleii de la nivelul ganglionilor bazali. A. Secțiune transversală prin creier la nivelul ganglionilor bazali. 1 – ventriculul lateral, 2 – capsula internă (brațul anterior), 3 – capsula internă (brațul posterior), 4 – ventriculul III, 5 – nucleul caudat, 6 – putamenul, 7 – globus palidus, 8 – nucleul lentiform, 9 – talamusul. B. Secțiune coronară prin creier la nivelul ganglionilor bazali. 1 – ventriculul lateral, 2 – capsula internă, 3 – comisura anterioară, 4 – chiasma optică, 5 – nucleul caudat, 6 – putamenul, 7 – globus palidus, 8 – amigdala.

**Corpul striat** este situat lateral și anterior de talamus, de fiecare parte, și este traversat de fibrele substanței albe din capsula internă<sup>32</sup>. Este alcătuit din *nucleul caudat* și *nucleul lentiform*. Nucleul caudat este situat în imediata vecinătate a ventriculului lateral, lateral de talamus și are forma unei virgule așezată în plan sagital, fiind alcătuit din trei porțiuni (capul, corpul și coada nucleului caudat). Din punct de vedere anatomic, capul nucleului caudat se continuă anterior și inferior cu putamenul, în timp ce coada acestuia se continuă anterior cu nucleul amigdalian. Nucleul lentiform se găsește lateral de brațul posterior al capsulei interne<sup>33</sup>, care îl desparte de talamus. Lateral este despărțit de claustrum prin capsula externă. Nucleul lentiform este alcătuit din *putamen*, așezat lateral, și *globus pallidus*, așezat medial. Globus pallidus (sau globul palid) are două segmente, extern și intern, cu funcții diferite. Este important de reținut că putamenul și nucleul caudat alăturiesc, din punct de vedere funcțional, aceeași structură, fiind despărțite spațial în timpul embriogenezei cerebrale, și de aceea termenul de neostriat are o semnificație funcțională.

<sup>32</sup> De altfel, denumirea de „striat” provine tocmai de la aspectul dat de fibrele nervoase care traversează masele de substanță cenușie ale acestor nuclei.

<sup>33</sup> Capsula internă nu conține numai fibrele tractului piramidal, ci toate fibrele de proiecție (ascendente sau descendente), care conectează cortexul cerebral și talamusul cu trunchiul cerebral, cerebelul, măduva spinării. Inclusiv conexiunile cortico-striate fac parte din capsula internă.



## Conexiunile și fiziologia ganglionilor bazali

Pentru a înțelege fiziologia ganglionilor bazali este mai întâi necesar să statuăm modul în care aceștia sunt conectați cu alte structuri cerebrale. Atât ganglionii bazali, cât și substanța neagră și nucleul subtalamic sunt stații ale unor circuite („bucle”) subcorticale în care sunt conectați cu ariile care conțin neuroni motori centrali. Aceste arii sunt: aria motorie primară, cortexul premotor și trunchiul cerebral. Neuronii din ganglionii bazali descarcă impulsuri atât *înainte*, cât și în timpul efectuării unei mișcări<sup>34</sup>. Efectul acestor descărcări către neuronii motori centrali este necesar pentru o inițiere normală a mișcărilor voluntare. De aceea, leziunile ganglionilor bazali se soldează cu dificultate în inițierea, dar și în oprirea mișcării<sup>35</sup>. Activitatea neuronilor motori centrali este anormală fără controlul exercitat de ganglionii bazali.

Conexiunile ganglionilor bazali sunt organizate structural și funcțional, în sensul că „poarta de intrare” a informației (sau locul de proiecție a *aferențelor*) este corpul striat, iar „exitul” sau aria care trimite *eferențe* este globul palid intern (la care se adaugă substanța neagră – pars reticulata). Corpul striat primește ca aferențe axoni de la nivelul cortexului cerebral, care fac sinapsă cu *neuronii medii țepoși*<sup>36</sup>, aceste sinapse folosind glutamatul<sup>37</sup> drept neurotransmițător. Aceștia au rolul de a integra impulsuri provenite de la cortex, talamus și trunchiul cerebral. Axonii acestor neuroni se proiectează mai departe către globul palid intern și substanța neagră pars reticulata (vezi figura 8). Astfel, nucleul caudat primește aferențe de la ariile motorii care controlează mișcările globilor oculari (lobul frontal) și de la ariile corticale de asociație multimodale (toți lobiile cerebrale), în timp ce putamenul primește aferențe de la ariile motorii și premotorii (lobul frontal), ariile senzitive somatice primare și secundare (lobul parietal), aria de asociație auditivă (lobul temporal) și aria vizuală secundară (lobul occipital). Este de remarcat că aproape toate ariile corticale sunt conectate cu ganglionii bazali (excepții sunt numai aria vizuală

<sup>34</sup> Este de remarcat faptul că acești neuroni descarcă impulsuri primii – *anticipează* activarea celor corticale.

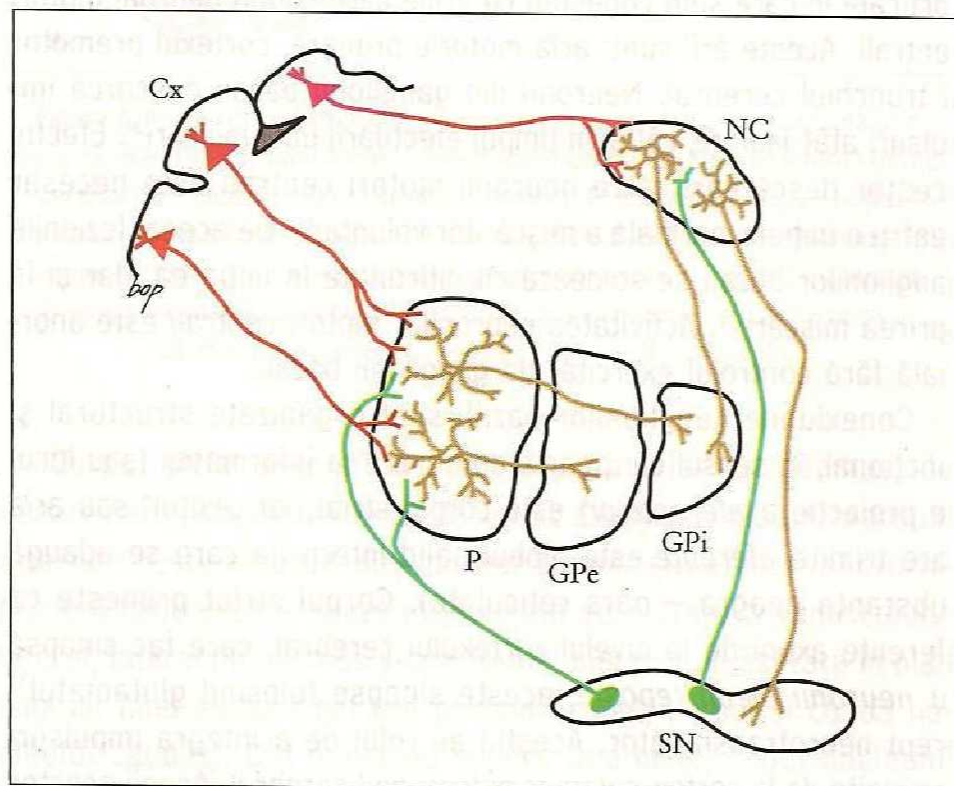
<sup>35</sup> Oprirea unei mișcări seamănă, din punct de vedere al comenzii corticale, cu inițierea unei mișcări, întrucât pentru oprire este necesară contracția grupeii musculare antagoniste celei care a inițiat mișcarea.

<sup>36</sup> „Medium spiny neurons” în engleză, sunt denumiți așa din cauza numărului mare de dendrite.

<sup>37</sup> Glutamatul este principalul neurotransmițător excitator din sistemul nervos central.



primară și aria auditivă primară). Calea corticostriată, ale cărei fibre se găsesc în capsula internă, este segregată multifuncțional. În același mod, corpul striat este organizat topografic, fiind împărțit în zone funcționale care corespund cu aferențele primite. În cele ce urmează vom prezenta însă numai neurocircuitele cu rol în controlul funcției motorii.



**Figura 8.** Schema neurocircuitelor de la nivelul ganglionilor bazali. În maron – neuronii medii țepoși, de la nivelul putamenului (P) și nucleului caudat (NC). Aceștia primesc aferențe de la cortex (Cx) – neuroni piramidali (în roșu) și de la substanța neagră (SN) – neuroni dopaminergici (în verde). Neuronii medii țepoși își proiectează axonii la nivelul globului palid extern (GPe) și globului palid intern (GPi).

Pe lângă fibrele corticostriate glutamatergice, la nivelul neuronilor medii țepoși din striat mai fac sinapsă și axonii neuronilor dopaminergici cu pericarionul în substanța neagră – pars compacta. Această cale care folosește ca neurotransmițător dopamina, este denumită nigro-striată și are un efect *modulator* asupra conexiunii cortico-striate.

**Calea directă.** Înainte de inițierea unei mișcări, neuronii medii țepoși din striat își cresc rata de descărcare de impulsuri (în repaus, aceștia sunt inactivi, au o frecvență redusă de descărcare). Acești neuroni cu activitate *fazică* sunt inhibitori, folosind ca neuro-



transmițător acidul gaba-aminobutiric (GABA)<sup>38</sup>. Axonii lor se proiectează la nivelul globului palid intern și al substanței negre – pars reticulata (care, din punct de vedere funcțional, face parte din globul palid intern). Spre deosebire de neuronii medii țepoși din striat, neuronii globului palid intern au o rată mare de activitate spontană (în repaus sunt activi, au activitate *tonică*). Acești neuroni sunt tot inhibitori, GABA-ergici, axonii lor făcând sinapsă cu nucleii ventrali anterior și lateral din talamus. Neuronii talamici sunt excita-tori și sunt în continuare conectați cu cortexul cerebral, astfel închizându-se bucla cortico-striato-palido-talamo-corticală. De la nivelul substanței negre – pars reticulata se realizează același tip de conexiune inhibitorie, însă fără stație talamică, direct la nivelul colicului superior, care coordonează mișcările globilor oculari. Figura 9 ilustrează neurocircuitele prezentate, care alcătuiesc așa-numita *cale directă*.

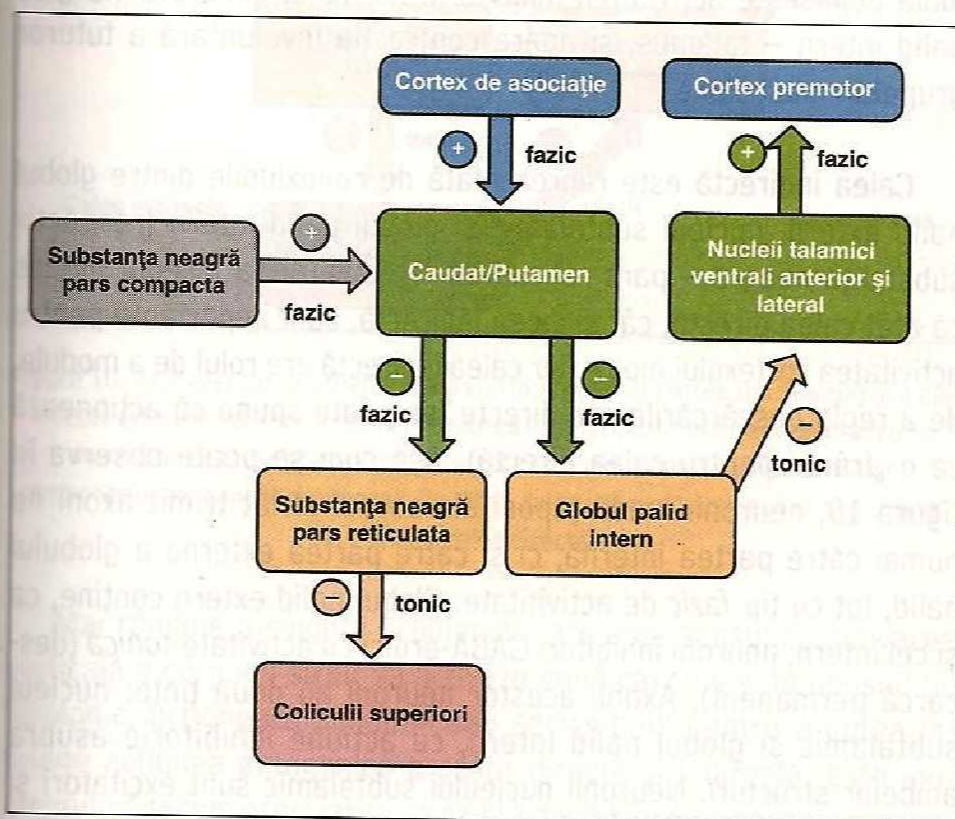


Figura 9. Reprezentarea schematică a căii directe cu precizarea acțiunii excitatorii (reprezentată prin semnul plus) sau inhibitorii (reprezentată prin semnul minus) ale diferitelor componente ale ganglionilor bazali.

<sup>38</sup> GABA (gamma amino butyric acid) este principalul neurotransmițător inhibitor din sistemul nervos central.



**Sensul biologic final** al acestor conexiuni este următorul: *în repaus* predomină activitatea inhibitorie a globului palid intern (cu descărcări continue), care, inhibând nucleii talamici, inhibă cortexul motor și astfel previne mișcările nedorite, aleatorii. Dimpotrivă, când *se inițiază o mișcare*, de la nivel cortical (cortex de asociație, cortex premotor) se descarcă impulsuri asupra striatului, care mai departe inhibă globul palid intern, care astfel nu își mai exercită inhibiția continuă asupra talamusului, eliberarea acestuia de sub inhibiție ducând la descărcări excitatorii talamo-corticale, care permit depolarizarea neuronilor motori centrali și astfel trimiterea de impulsuri pe calea piramidală. Într-o propoziție, când se inițiază o mișcare, efectul global este de *dezinhibiție* a cortexului motor.

**Notă clinică.** În criza epileptică generalizată tonico-clonică o populație neuronală corticală (focar) cu acțiune excitatorie anormală depășește activitatea inhibitorie normală, generată via globul palid intern – talamus, și apare contracția involuntară a tuturor grupelor musculare.

**Calea indirectă** este reprezentată de conexiunile dintre globul palid extern, nucleul subtalamic și globul palid intern (respectiv substanța neagră – pars reticulata). Trebuie de la început înțeles că atât calea directă, cât și calea indirectă, sunt importante pentru activitatea cortexului motor, iar calea indirectă are rolul de a modula, de a regla descărcările căii directe (se poate spune că acționează ca o „frână” pentru calea directă). Așa cum se poate observa în figura 10, neuronii medii țepoși din corpul striat trimit axoni nu numai către partea internă, ci și către partea externă a globului palid, tot cu tip *fazic* de activitate. Globul palid extern conține, ca și cel intern, neuroni inhibitori GABA-ergici cu activitate *tonică* (descarcă permanent). Axonii acestor neuroni au două ținte: nucleul subtalamic și globul palid intern, cu acțiune inhibitorie asupra ambelor structuri. Neuronii nucleului subtalamic sunt excitatori și fac sinapsă la nivelul globului palid intern. Astfel, când calea indirectă este activată, se stimulează globul palid intern, cu acțiune finală inhibitorie asupra neuronilor motori centrali via talamus deci *se inhibă* mișcarea. Urmărind schema prezentată în figura 10, să încercăm să înțelegem funcționarea căii indirecte. Când corpul striat este stimulat de la nivel cortical, inhibă globul palid extern, care nu mai inhibă nucleul subtalamic, care stimulează globul palid intern și care astfel inhibă mișcarea (opunându-se astfel căii directe).



Inhibiția globului palid extern duce și la reducerea inhibiției exercitată de acesta tonic asupra globului palid intern, prin conexiunea directă, adică o dată în plus acesta este stimulat și inhibă mișcarea (opunându-se căii directe). Astfel, conexiunile căii indirecte sunt stimulatorii pentru globul palid intern, care inhibă mișcarea.

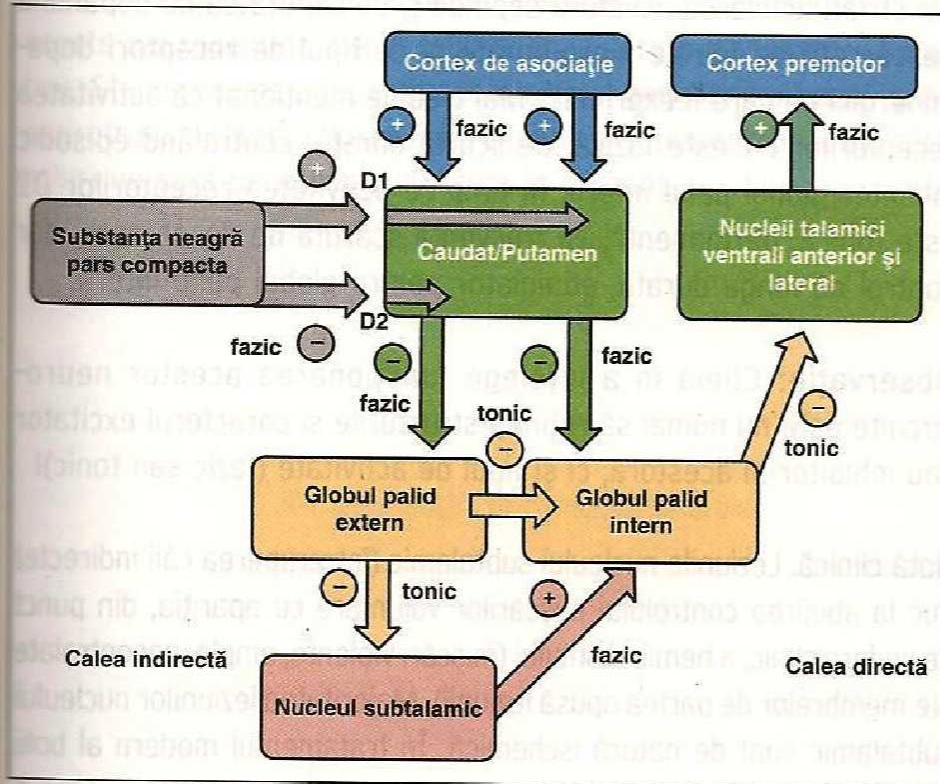


Figura 10. Reprezentarea schematică a căii indirecte (în partea din stânga) și a căii directe (în partea din dreapta) cu precizarea acțiunii excitatorii (reprezentată prin semnul plus) sau inhibitorii (reprezentată prin semnul minus) ale diferitelor componente ale ganglionilor bazali. Pe scurt, calea indirectă acționează ca o „frână” pentru calea directă.

Mai rămâne o singură problemă: care este sensul ca activarea corticală a corpului striat să activeze două căi cu efecte opuse? Și, fiziologic, acționează simultan sau secvențial? Pentru a putea înțelege acțiunea antagonică a căilor directă și indirectă, este momentul să facem precizarea că există două clase de receptori dopaminergici: D1 și D2. Acțiunea dopaminei pe D1 este de tip excitator, iar pe D2 de tip inhibitor. Neuronii medii țepoși din corpul striat care exprimă receptori D1, își trimit axonii în globul palid intern, iar cei care exprimă receptori D2 sunt conectați cu globul palid extern. Altfel spus, când dopamina acționează prin receptorii D1 stimulează calea directă, iar când acționează prin receptorii D2 inhibă calea indirectă. Având în vedere că aceste două căi au, așa cum deja am stabilit, finalități opuse, acțiunea dopaminei, atât prin D1, cât și prin



matul descărcat de terminațiile cortico-striate, dopamina eliberată de fibrele nigro-striate și acetilcolina sintetizată de interneuronii locali. De asemenea, neuronii medii țepoși sintetizează și folosesc, la rândul lor, pe lângă GABA, *substanța P* și *dinorfina* (cei din calea directă, care își trimit axonii în globul palid intern) și respectiv *enkefalina* (cei din calea indirectă, conectați cu globul palid extern) – aceste neuropeptide având rolul de modulare a transmiterii sinaptice. Studii recente au identificat la nivelul ganglionilor bazali și alți neurotransmițători, cum ar fi serotonina și somatostatina, ale căror roluri nu sunt pe deplin cunoscute în prezent.



matul descărcat de terminațiile cortico-striate, dopamina eliberată de fibrele nigro-striate și acetilcolina sintetizată de interneuronii locali. De asemenea, neuronii medii țepoși sintetizează și folosesc, la rândul lor, pe lângă GABA, *substanța P* și *dinorfina* (cei din calea directă, care își trimit axonii în globul palid intern) și respectiv *enkefalina* (cei din calea indirectă, conectați cu globul palid extern) – aceste neuropeptide având rolul de modulare a transmiției sinaptice. Studii recente au identificat la nivelul ganglionilor bazali și alți neurotransmițători, cum ar fi serotonina și somatostatina, ale căror roluri nu sunt pe deplin cunoscute în prezent.



---

# CEREBELUL

**C**erebelul este important pentru *coordonarea* mișcărilor voluntare, pentru *învățarea* comportamentelor motorii elaborate, pentru reglarea *tonusului muscular* și pentru *echilibru*, postură și mers. Clasic, rolul său în motilitate este de a asista cortexul cerebral în inițierea și modularea mișcărilor voluntare, alături de ganglionii bazali. Astfel, cerebelul primește și trimite informații în permanență de la și către cortexul motor și neuronii motori periferici.

**Localizare și structură.** Cerebelul este situat în fosa cerebrală posterioară, posterior de punte și bulb. Este acoperit superior de către *tentorium cerebelli*<sup>41</sup> (cortul cerebelului) și prezintă două emisfere unite printr-o structură mediană îngustă, denumită vermis. La exteriorul emisferelor se găsește *cortexul cerebelos*, care are trei straturi: molecular (extern), al celulelor Purkinje (mijlociu) și granular (intern). Axonii care părăsesc cortexul cerebelos formează *substanța albă*, bogată la nivelul emisferelor și care conține trei tipuri de fibre: aferente, eferente și intrinseci. În profunzimea substanței albe se găsesc *nucleii cerebeloși*, în număr de patru de fiecare parte, denumiți dentat, emboliform, globos și fastigial. Cerebelul este conectat cu restul sistemului nervos central prin intermediul a trei perechi de pedunculi, care conțin fibre de proiecție. Pedunculii *superiori* unesc cerebelul cu mezencefalul, cei *mijlocii* cu puntea, iar cei *inferiori* cu bulbul rahidian.

**Conexiuni și fiziologie.** Pedunculii cerebeloși mijlociu și inferior conțin predominant fibre aferente, iar pedunculul cerebelos superior predominant eferențe.

*Aferențele cerebelului* provin de la cortexul cerebral, măduva spinării și nucleii trunchiului cerebral și fac sinapsă la nivelul cortexului cerebelos. Prin *pedunculul cerebelos superior* ajung la

---

<sup>41</sup> De aici provin denumirile de sub- și supratentorial, folosite de către neurologi și neuroimagiști.



cerebel fibrele tractului spinocerebelos anterior, care conduc informații proprioceptive inconștiente ipsilaterale, și tracturile rubrocerebelos (de la nucleul roșu mezencefalic) și tectocerebelos. *Pedunculul cerebelos mijlociu* aduce aferențe de la cortexul cerebral, care fac stație în nucleii pontini contralaterali (tractul cortico-ponto-cerebelos). *Pedunculul cerebelos inferior* conține proiecții de la nucleii vestibulari ipsilaterali (tractul vestibulocerebelos), de la nucleii olivari inferiori contralaterali (tractul olivocerebelos), de la substanța reticulată a trunchiului cerebral (tractul reticulocerebelos), cât și fibrele tractului spinocerebelos posterior ipsilateral (informații proprioceptive inconștiente). Nucleii olivari inferiori primesc aferențe de la nivelul cortexului motor, premotor, senzitiv și vizual, care sunt transmise cerebelului prin tractul olivocerebelos.

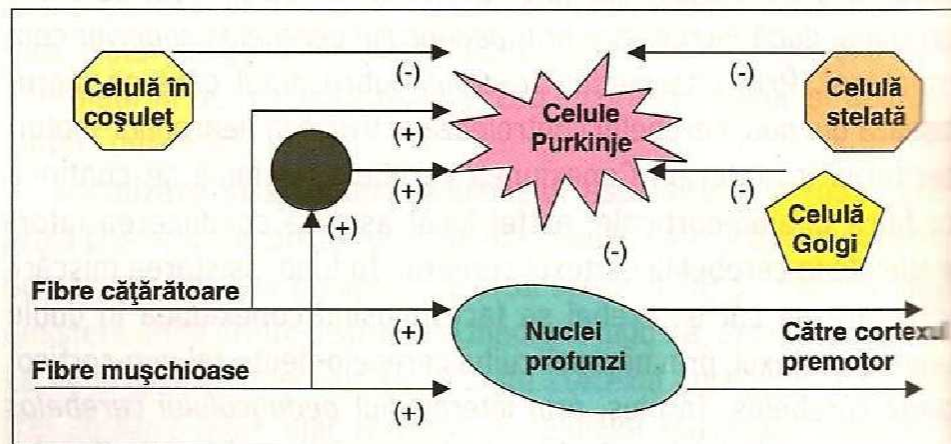
*Eferențele cerebelului* își au originea la nivelul nucleilor cerebeloși și sunt destinate talamusului și nucleului roșu, părăsind cerebelul după încrucișare prin *pedunculul cerebelos superior* contralateral. Prin intermediul tractului rubrospinal care se încrucișează din nou, cerebelul controlează activitatea neuronilor motori periferici ipsilaterali. Conexiunea cerebelo-talamică se continuă cu fibre talamo-corticale, astfel încât asigură conducerea informației de la cerebel la cortexul cerebral. În fond, asistarea mișcării voluntare de către cerebel se face folosind conexiunea în dublu sens cu cortexul, prin neurocircuitul cerebelo-dento-talamo-cortico-ponto-cerebelos. În plus, prin intermediul *pedunculului cerebelos inferior*, cerebelul trimite fibre către nucleii vestibulari (tractul cerebelo-vestibular) și către substanța reticulată (tractul cerebeloreticular). Astfel se completează un alt neurocircuit, care unește nucleii vestibulari cu cerebelul în dublu sens. Informația de la cerebel ajunge la neuronii motori periferici ipsilaterali și prin fasciculul reticulospinal, cu rol în modularea activității acestora (vezi capitolul despre activitatea neuronilor motori periferici).

Aferențele cerebelului ajung la nivelul cortexului cerebelos prin două tipuri de fibre: cățărătoare și mușchioase. *Fibrele cățărătoare* străbat stratul granular pentru a face sinapsă cu o singură celulă Purkinje, cât și cu mai mulți neuroni din stratul molecular (*celule stelate, celule în coșuleț și celule Golgi*). Fibrele cățărătoare provin în totalitate de la nucleii olivari inferiori (din tractul olivo-cerebelos). *Fibrele mușchioase* fac sinapsă cu neuronii din stratul granular, care, la rândul lor, sunt conectate cu celulele Purkinje. Au terminații ramificate și efectul lor este mult mai difuz, o singură fibră mușchioasă putând stimula în final mii de celule Purkinje. De la nivelul



cortexului cerebral, fibrele mușchioase aduc informații măduvei spinării și nucleilor trunchiului cerebral. Atât fibrele cățărătoare, cât și cele mușchioase sunt excitatorii, folosind ca neurotransmițători glutamatul și respectiv aspartatul. Acestea au un efect stimulator asupra celulelor Purkinje. Celulele stelate și cele în coșuleț sunt interneuroni cu acțiuni inhibitorie asupra celulelor Purkinje.

La rândul lor, celulele Purkinje își trimit axonii prin substanța albă, pentru a face sinapsă cu neuronii nucleilor profunzi, asupra cărora au o influență *inhibitorie*, folosind ca neurotransmițător GABA. De la nivelul nucleilor profunzi pleacă eferențele cerebelului, care sunt toate *excitatorii* (asupra talamusului, cortexului cerebral, nucleului roșu, nucleilor vestibulari, substanței reticulate). În figura 11 am încercat să simplificăm și să schematizăm neurocircuitele cerebeloase.



**Figura 11.** Neurocircuitele cerebelului. Toate aferențele (fibre mușchioase și cățărătoare) sunt excitatorii. Celulele Purkinje sunt inhibitorii asupra nucleilor profunzi. Eferențele cerebelului, care pleacă de la aceștia către cortex, sunt excitatorii. Celulele granulare sunt reprezentate printr-un disc verde închis. Conexiunile excitatorii sunt marcate cu (+), iar cele inhibitorii cu (-).

În concluzie, cerebelul primește prin aferențe informații despre mișcările voluntare atât de la cortexul motor, cât și de la receptori proprioceptivi de la nivelul mușchilor și tendoanelor. Acțiunea sa este cea de a compara aceste două categorii de informații și de a transmite înapoi cortexului motor eventualele corecții care trebuie operate. În același timp, prin intermediul tracturilor rubrospinal și reticulospinal reglează tonusul muscular optim pentru efectuarea mișcărilor voluntare comandate de către cortex<sup>42</sup>. Figura 12 sche-

<sup>42</sup> Prin această funcție, prin care ajustează activitatea cortexului cerebral, cerebelul s-ar putea să își merite în cele din urmă denumirea din popor de „creierul mic”.



matizează rolul motor al cerebelului, în speranța că funcția sa de „comparator“ va fi mai ușor de reținut. Clasic, cerebelul este împărțit în trei *regiuni funcționale*<sup>43</sup>, care corespund și cu dezvoltarea filogenetică a acestei părți a sistemului nervos central.

*Arhicerebelul*, numit și vestibulocerebel, este porțiunea cea mai veche din punct de vedere filogenetic și primește aferențe de la nucleii vestibulari, de la corpii geniculați laterali și de la coliculii superiori. Trimite eferențe prin nucleul fastigial înapoi către nucleii vestibulari și către substanța reticulată, care este mai departe conectată cu neuronii motori periferici prin tractul reticulospinal. Prin aceste conexiuni, arhicerebelul primește informații vestibulare și vizuale pe care le integrează, controlând prin intermediul substanței reticulate neuronii motori periferici. Astfel, arhicerebelul controlează *echilibrul*, prin adaptarea tonusului grupelor musculare axiale și proximale, și mișcările capului și globilor oculari la modificarea poziției. *Leziunile arhicerebelului* produc *tulburări de echilibru, ataxia trunchiului și nistagmus*.

*Paleocerebelul*, numit și spinocerebel, a apărut în evoluția filogenetică după arhicerebel. Primește aferențe de la cortexul motor și senzitiv și informații proprioceptive prin tracturile spino-cerebeloase, de la nivelul mușchilor și tendoanelor. Trimite eferențe prin nucleii globos și emboliform către substanța reticulată și nucleul roșu, pe de o parte, și către cortexul motor, pe de altă parte. Prin fasciulele rubrospinal și reticulospinal controlează tonusul grupelor musculare distale și postura. *Leziunile arhicerebelului* produc *ataxia mersului și hipotonie*.

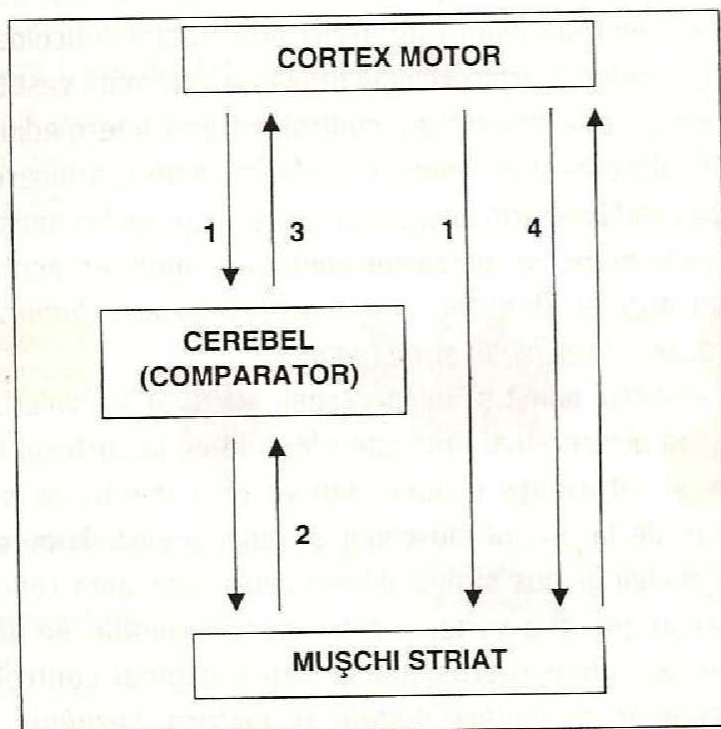
*Neocerebelul*, numit și pontocerebel, este regiunea cea mai recentă filogenetic și cuprinde cea mai mare parte a emisferelor cerebeloase. Primește aferențe prin tractul cortico-ponto-cerebelos de la cortexul motor și senzitiv și prin tractul olivo-cerebelos de la nucleii olivari inferiori. Trimite eferențe prin nucleul dentat către nucleii ventrolaterali talamici și către nucleul roșu, conectați mai departe înapoi cu cortexul premotor și motor. Astfel neocerebelul controlează activitatea neuronilor motori centrali, prin ajustarea coordonării contracției grupelor musculare în timpul mișcărilor voluntare, a vitezei și preciziei acestora. Neocerebelul

<sup>43</sup> Pentru a realiza o corespondență cu împărțirea anatomică în lobi, menționăm că **arhicerebelul** este format din vermis și lobul floculonodular, **paleocerebelul** din lobul anterior, uvula și piramida vermisului, iar **neocerebelul** din lobul mijlociu (cu excepția uvulei și piramidei). Pentru înțelegerea funcțiilor cerebelului am preferat să prezentăm segmentele funcționale.



este și cel care coordonează, prin intermediul cortexului motor, gradul de contracție al grupelor musculare agoniste și antagoniste, numai în acest fel fiind posibile mișcări fine și precise. Leziunile neocerebelului produc *ataxia membrelor*, dificultate în inițierea și la oprirea mișcărilor, *dizartrie*, *tremor intențional*.

**Sindromul cerebelos.** În patologia cerebeloasă vom întâlni o asocieră de semne clinice mai mult sau mai puțin exprimate, în funcție de localizarea exactă și de dimensiunea leziunilor.



**Figura 12.** Rolul cerebelului în motilitate este de „comparator”. Cerebelul se află conectat în dublu sens, atât cu cortexul motor, care inițiază comanda mișcărilor voluntare prin tractul corticospinal, cât și cu mușchii periferici, care sunt executorul final al comenzii. În prima fază, notată cu 1 în figură, cortexul motor declanșează o mișcare și în același timp trimite către cerebel informația despre această mișcare. Proprioceptorii de la nivelul mușchilor, tendoanelor și articulațiilor informează cerebelul asupra gradului de întindere musculară și articulară folosit în mișcare (faza notată cu 2). Cerebelul compară aceste informații și în faza 3 transmite cortexului dacă trebuie ajustată comanda inițială, pe care aceasta o modifică, dacă este nevoie, în faza 4.

*Hipotonia musculară* poate fi generalizată sau focală. Cel mai adesea aceasta se întânește de o singură parte, în leziunile cerebeloase unilaterale, și poate fi pusă în evidență prin mai multe probe clinice, ca probele pasive de tonus (pumn – umăr, călcâi – fesă) sau caracterul pendulant al reflexelor osteotendinoase.

*Tulburarea de echilibru* se explică prin *ataxia trunchiului*, dificultate în menținerea posturii, *astazo-abazie* (bază largă de

sustine  
cădere  
dreapt  
alcooli

Tul  
pune în  
genun  
care e  
și este

Nis  
frecve  
secunc  
sunt u  
tulbur  
lității  
tulbur

Dir  
antag  
rapide  
Punân  
pinație  
de par  
de inv

Scr  
leziune  
mari d  
la des  
din car

Tul  
ristică  
monot  
inspira  
caract

Se  
cu och  
deficit

Din ac  
electuea  
sau sens



stătinere). Pașii sunt neregulați și nesiguri, talonați, cu tendință la cădere pe spate (ataxia mersului), pacienții nu pot merge în linie dreaptă, comportamentul motor semănând cu acela din intoxicația alcoolică.

*Tulburarea de coordonare* la nivelul membrelor (dismetria) se pune în evidență prin probele de coordonare, index – nas și călcâi – enunchi. Aceleași manevre scot în evidență și *tremorul cerebelos*, care este de tip intențional (se accentuează cu mișcările voluntare) și este mai amplu la inițierea mișcării și în apropierea țintei.

*Nistagmusul*, de obicei orizontal, este un semn variabil ca frecvență, amplitudine și moment de apariție. Are o importanță secundară în stabilirea diagnosticului. Sacadele globilor oculari sunt uneori prea scurte, alteori prea lungi, încadrându-se tot într-o tulburare de coordonare (*dismetrie oculară*). Din cauza imposibilității reprimării voluntare a reflexului vestibulo-ocular, apare o tulburare de fixare a globilor oculari la întoarcerea capului.

Din cauza deficitului de sincronizare dintre mușchii agoniști și antagoniști, pacienții cu sindrom cerebelos nu pot executa mișcări rapide alternante, deficit care poartă numele de *disdiadocokinezie*. Când pacientul să efectueze mișcări rapide de pronăție și supinație a antebrățelor, se observă rămânerea în urmă a membrului din partea leziunii cerebeloase, cu depășirea punctului planificat și inversare a mișcării.

Scrisul pacienților cu sindrom cerebelos este modificat (dacă scrierea este de partea mâinii folosite la scris), literele fiind mai mari decât în mod normal și deformate (*macrografia*). De asemenea, la desenarea unei spirale, linia devine ondulantă sau întreruptă din cauza tremorului.

Tulburarea de pronunție a cuvintelor (*dizartria*) este caracteristică. Vorbirea este sacadată, cu bradilalie, lipsă de claritate, monotună și discontinuă. Din cauza lipsei de coordonare dintre inspirație, expirație și pronunția cuvintelor, aceasta capătă uneori caracter exploziv.

Semnele cerebeloase sunt de aceeași intensitate la bolnavul cu ochii închiși și deschiși, informația vizuală neputând compensa deficitul<sup>44</sup>.

<sup>44</sup> Din acest motiv, nici probele clinice pentru evidențierea sindromului cerebelos nu se fac cu ochii închiși, spre deosebire de alte probe, cum ar fi cele pentru deficit motor sensibilite.



**Etiologia sindroamelor cerebeloase** este variată. Acestea pot fi rezultatul următoarelor categorii de afecțiuni:

1. *Boli degenerative*, majoritatea cu mutații genetice identificate. Astfel sunt ataxiile ereditare spinocerebeloase progresive, dintre care cea mai frecventă este ataxia Friedreich. Alte exemple, unde măduva spinării nu este afectată, sunt atrofia cerebeloasă pură (Holmes) și atrofia olivo-pontocerebeloasă familială (Déjerine-Thomas). Există și variante asemănătoare clinic fără agregare familială (sporadice), cum este atrofia multisistemică. În toate aceste afecțiuni degenerative afectarea cerebelului este bilaterală și simetrică.
2. *Procese tumorale* care uneori sunt tumori primare cerebeloase, alteori metastaze ale unui alt cancer sau se dezvoltă din alte structuri ale fosei posterioare și comprimă cerebelul.
3. *Boli inflamatorii* infecțioase (encefalite virale, abcesul cerebelos, sifilisul, SIDA, tuberculoza) sau neinfecțioase (scleroza multiplă).
4. *Traumatismele cranio-cerebrale* pot afecta și cerebelul, prin contuzii, dilacerări, hematoame subdurale sau hemoragii parenchimotoase.
5. *Accidentele vasculare cerebrale* sunt, probabil, cea mai frecventă cauză a sindromului cerebelos, prin incidența foarte ridicată a acestora. Pot fi ischemice sau hemoragice. Sursele arteriale care vascularizează cerebelul sunt arterele cerebeloasă superioară, antero-inferioară și postero-inferioară, toate fiind ramuri din sistemul vertebro-bazilar. Hemoragia cerebeloasă este una dintre localizările întâlnite ale hemoragiei cerebrale la pacienții cu hipertensiune arterială.
6. *Intoxicații*, dintre care cea mai frecventă este cea cu alcool. Pe lângă intoxicația acută, alcoolul consumat în cantități mari poate da în timp atrofie cerebeloasă secundară. Medicamentele care în administrare cronică pot determina un sindrom cerebelos sunt anticonvulsivantele și barbituricele.
7. *Tulburările de dezvoltare* care afectează cerebelul sunt numeroase, de la aplazia sau hipoplazia cerebeloasă (sindromul Dandy-Walker), până la variante ale bolii Arnold-Chiari (angajarea cerebelului în canalul cervical).

Sindroamele cerebeloase pot apărea prin interesarea directă a cerebelului sau prin lezionarea aferențelor sau eferențelor



cerebelului (spre exemplu un peduncul cerebelos). De asemenea, este remarcabil faptul că, din motive nu pe deplin înțelese, nu există o corelație strictă între intensitatea manifestărilor clinice și severitatea sau dimensiunea leziunilor cerebeloase<sup>45</sup>.

**Notă clinică.** Cerebelul are o situație particulară prin localizarea sa cu două caracteristici: vecinătatea trunchiului cerebral și spațiul îngust și inextensibil al fosei posterioare. Astfel, în anumite afecțiuni, cum este accidentul vascular însoțit de edem la nivelul cerebelului, poate apărea, ca o complicație, compresiunea pe trunchiul cerebral. Amigdalele cerebeloase se pot angaja prin gaura occipitală, comprimând bulbul rahidian cu stop respirator și/sau cardiac. În astfel de cazuri este indicată decompresia neurochirurgicală a fosei posterioare. De asemenea, în caz de edem cerebral important, puncția lombară este contraindicată (scade presiunea lichidului cefalorahidian, care se opune presiunii exercitată de masa cerebrală edemațiată), pentru a evita angajarea și decesul. Altă particularitate este aceea că procesele expansive cerebeloase pot determina obliterarea spațiilor înguste de la acest nivel de circulație a lichidului cefalorahidian, determinând, secundar, hidrocefalie activă și hipertensiune intracraniană.

<sup>45</sup> Am întâlnit, spre exemplu, relativ frecvent în practica clinică, hemoragii cerebeloase cu diametrul de 2 cm la bolnavi care nu prezentau la examenul obiectiv decât o asimetrie de tonus muscular sau o discretă dismetrie la un singur membru.



---

# SENSIBILITATEA

Este greu de imaginat un creier uman care supraviețuiește izolat, întrucât, în mod normal, acesta primește în permanență informații din mediile extern și intern și elaborează reacții și strategii comportamentale. Alături de sistemele senzoriale<sup>46</sup> (vizual, auditiv, olfactiv, gustativ, vestibular), sensibilitatea *exteroceptivă* (superficială) culege informații din mediul extern, de la nivelul tegumentelor, de tip tactil, termic și dureros. Pentru a regla în permanență funcționarea optimă a diferitelor segmente, organe sau țesuturi, sistemul nervos este în contact și cu mediul intern, sensibilitatea *proprioceptivă* (profundă) oferind informații de la nivelul mușchilor, tendoanelor și articulațiilor, iar cea *visceroceptivă* de la nivelul organelor interne.

Stimulii senzitivi pot fi preluați de către sistemul nervos în două moduri: fie generează rapid un răspuns reflex motor care se închide în segmentul de unde a provenit stimulul, fie ascensionează la nivel talamic și cortical, unde stimulii sunt percepuți conștient și sunt memorați. Cele două modalități de prelucrare a informației nu se exclud una pe cealaltă.

**Organizarea generală a sensibilității.** Stimulii senzitivi au acces la sistemul nervos prin intermediul *receptorilor*, care sunt în general celule specializate pentru a recepționa diferite tipuri de informații (deși astăzi se consideră că această specializare nu este absolută). Aceste celule transmit impulsuri neuronilor bipolari, cu pericarioni situați în ganglionii ramurilor posterioare, și ai căror axoni fac sinapsă la nivelul coarnelor posterioare medulare sau trunchiului cerebral cu neuronii următori ai căii. Aceștia se proiectează la nivelul *talamusului*, stație și centru integrator al tuturor tipurilor de sensibilitate. Un al treilea neuron al căii conduce informațiile de la talamus în girusul postcentral (lobul parietal), la *aria*

---

<sup>46</sup> Spre deosebire de literatura de la noi, literatura anglo-saxonă de specialitate include printre sistemele senzoriale și sensibilitatea (somatosensory system).



---

# SENSIBILITATEA

Este greu de imaginat un creier uman care supraviețuiește izolat, întrucât, în mod normal, acesta primește în permanență informații din mediile extern și intern și elaborează reacții și strategii comportamentale. Alături de sistemele senzoriale<sup>46</sup> (vizual, auditiv, olfactiv, gustativ, vestibular), sensibilitatea *exteroceptivă* (superficială) culege informații din mediul extern, de la nivelul tegumentelor, de tip tactil, termic și dureros. Pentru a regla în permanență funcționarea optimă a diferitelor segmente, organe sau țesuturi, sistemul nervos este în contact și cu mediul intern, sensibilitatea *proprioceptivă* (profundă) oferind informații de la nivelul mușchilor, tendoanelor și articulațiilor, iar cea *visceroceptivă* de la nivelul organelor interne.

Stimulii senzitivi pot fi preluați de către sistemul nervos în două moduri: fie generează rapid un răspuns reflex motor care se închide în segmentul de unde a provenit stimulul, fie ascensionează la nivel talamic și cortical, unde stimulii sunt percepuți conștient și sunt memorați. Cele două modalități de prelucrare a informației nu se exclud una pe cealaltă.

**Organizarea generală a sensibilității.** Stimulii senzitivi au acces la sistemul nervos prin intermediul *receptorilor*, care sunt în general celule specializate pentru a recepționa diferite tipuri de informații (deși astăzi se consideră că această specializare nu este absolută). Aceste celule transmit impulsuri neuronilor bipolari, cu pericarioni situați în ganglionii ramurilor posterioare, și ai căror axoni fac sinapsă la nivelul coarnelor posterioare medulare sau trunchiului cerebral cu neuronii următori ai căii. Aceștia se proiectează la nivelul *talamusului*, stație și centru integrator al tuturor tipurilor de sensibilitate. Un al treilea neuron al căii conduce informațiile de la talamus în girusul postcentral (lobul parietal), la *aria*

---

<sup>46</sup> Spre deosebire de literatura de la noi, literatura anglo-saxonă de specialitate include printre sistemele senzoriale și sensibilitatea (somatosensory system).



*corticală* primară a sensibilității<sup>47</sup>, de unde acestea se distribuie către ariile corticale de asociație. *Substanța gelatinoasă* a cornului posterior medular și alți centri din trunchiul cerebral au un rol important în modularea pragurilor de percepție a stimulilor senzitivi. Căile sensibilității sunt organizate somatotopic și această organizare este păstrată la toate nivelurile, de la măduvă până la cortexul cerebral.

**Segmentația sensibilității la nivelul tegumentelor.** Urând segmentația embrionară în metamere, segmentele tegumentului păstrează legătura cu sistemul nervos central prin perechi de nervi spinali. Ariile tegumentare inervate de o pereche de nervi spinali poartă numele de *dermatomere*. Dezvoltarea membrelor și formarea plexurilor nervoase brahial și lombo-sacrat fac ca distribuția dermatomerelor să fie deformată, nepăstrându-se etajarea segmentară primară decât la nivelul trunchiului. În tot cazul, din cauza dezvoltării periferice a nervilor spinali, există o suprapunere a ariilor cutanate de inervație, acestea nefiind net delimitate. Din această cauză, leziunea la nivelul unei singure ramuri dorsale nu abolește automat sensibilitatea în dermatomerul corespunzător.

**Căile sensibilității.** La nivelul nervilor periferici, informația senzitivă de tip exteroceptiv este condusă prin tipuri diferite de fibre, și anume: de la mecanoreceptori (percep presiunea, atingerea, vibrația, stimulii proprioceptivi) prin fibre groase mielinizate (de tip A $\beta$ , conduc rapid), în timp ce de la termoreceptori și nociceptori prin fibre subțiri, fie nemielinizate (de tip C, conduc lent) sau slab mielinizate (de tip A $\delta$ , conduc rapid)<sup>48</sup>. După ce axonii neuronilor din ganglionii ramurilor posterioare pătrund în partea posterioară a măduvei spinării (rădăcinile posterioare ale nervilor spinali), au, de asemenea, traiecte diferite, în funcție de tipurile de sensibilitate pe care le deserveșc.

Calea sensibilității tactile grosiere este *tractul spinotalamic anterior*, iar cea a sensibilității termo-algezice *tractul spinotalamic lateral*. Calea sensibilității tactile fine (discriminative), vibratorii, și a celei mioartrokinetice conștiente este cordonul medular posterior, care este compus din fasciculele *gracilis* (situat medial, calea pentru membrele inferioare și trunchiul inferior) și *cuneatus* (situat lateral, calea pentru membrele superioare și trunchiul superior).

<sup>47</sup> Formată din ariile 3, 2 și 1 în clasificarea Brodmann.

<sup>48</sup> În patologia sistemului nervos periferic există neuropatii care afectează preponderent un anume tip de fibre.



Informațiile mioartrokinetice inconștiente (nu ajung la cortexul cerebral, ci se proiectează la nivel cerebelos) se transmit prin *tracturile spinocerebeloase anterior și posterior*. La nivelul trunchiului cerebral fibrele sensibilității se regrupează la nivelul lemniscului medial și spinal (cu excepția tracturilor spinocerebeloase), continuându-și drumul către talamus. În vecinătatea lemniscului medial se găsesc și fibrele care deserveșc sensibilitatea feței, în tractul trigeminotalamic. În timp ce sensibilitatea tactilă și dureroasă a feței este atributul nervului trigemen, stimulii proprioceptivi de la acest nivel sunt conduși prin fibrele nervului facial. În tabelul 2 am încercat să sintetizăm noțiunile privitoare la căile sensibilității.

Tabelul 2. Căile sensibilității prezentate în funcție de tipul de sensibilitate

Căile sensibilității				
Tipul de sensibilitate	Tactilă grosieră	Termo-algezică	Proprioceptivă conștientă și tactilă fină	Proprioceptivă inconștientă
<b>Al doilea neuron al căii</b>	Cornul posterior medular (substanța gelatinoasă)	Cornul posterior medular (substanța gelatinoasă)	Nucleii gracilis și cuneatus din bulb	Cornul posterior medular (nucleul dorsal Clark)
<b>Căile de proiecție medulare</b>	Tractul spino-talamic anterior	Tractul spino-talamic lateral	Fasciculele gracilis (Goll) și cuneatus (Burdach)	Tracturile spinocerebeloase anterior și posterior
<b>Al treilea neuron al căii</b>	Talamus (nucleul ventral postero-lateral)	Talamus (nucleul ventral postero-lateral)	Talamus (nucleul ventral postero-lateral)	Nu există (calea are doar doi neuroni)
<b>Încrucișarea tractului</b>	La nivel medular	La nivel medular	La nivel bulbar	Nu se încrucișează
<b>Aria centrală de proiecție</b>	Cortex cerebral (girus postcentral)	Cortex cerebral (girus postcentral)	Cortex cerebral (girus postcentral)	Cortex cerebelos

Talamusul este constituit dintr-o aglomerare de nuclei localizați bilateral la baza creierului, imediat superior față de trunchiul cerebral, și reprezintă un centru de modulare a tuturor informațiilor senzitive și senzoriale<sup>49</sup>, pe traiectul acestora către ariile corticale

<sup>49</sup> Dintre căile sistemelor senzoriale, doar cele olfactive nu au stație talamică. Talamusul nu are rol numai în prelucrarea informațiilor senzoriale și senzitive, ci și în cogniție și comportamentul motor (vezi capitolul despre ganglionii bazali).



specifice. Al treilea neuron al căilor sensibilității se află localizat la nivelul *nucleului talamic ventral postero-lateral* pentru sensibilitatea trunchiului și membrelor și la nivelul *nucleului talamic ventral postero-medial* pentru sensibilitatea feței. Talamusul este conectat cu cortexul cerebral prin neurocircuite foarte numeroase (așa-numitele *bucle talamo-corticale*) care se găsesc în brațul posterior al capsulei interne și în coroana radiată. Axonii neuronilor talamici fac sinapsă la nivelul stratului IV al cortexului senzitiv. La nivelul nucleilor talamici există o reprezentare somatotopică a părților corpului, cu segmentele inferioare reprezentate lateral, iar cele superioare medial.

**Cortexul senzitiv primar**, situat la nivelul girusului postcentral, deține o organizare somatotopică deformată a părților corpului, denumită *homunculus senzitiv*<sup>50</sup>, oarecum asemănătoare ca distribuție homunculusului motor. Cortexul este necesar pentru conștientizarea informațiilor senzitive. De asemenea, la nivel cortical are loc compararea și asocierea stimulilor senzitivi cu alte tipuri de informații, așa cum se întâmplă în aprecierea texturii materialelor, formei, mărimii sau greutateii obiectelor, ori a poziției diferitelor părți ale corpului în spațiu. De aceea, în cadrul examenului clinic al sensibilității obiective, se poate examina separat *sensibilitatea corticală*. Aici se urmăresc integritatea *somatognoziei* (identificarea segmentelor propriului corp), a schemei corporale, a *stereognoziei* (capacitatea de a identifica obiecte prin palpare), a *dermolexie* (capacitatea de a recunoaște simboluri grafice desenate pe tegument), a *topognoziei* (identificarea locului atins) și a *discriminării tactile* (perceperea a doi stimuli tactili apropiați). Pentru a putea examina funcțiile corticale enumerate, trebuie ca sensibilitatea primară să fie integră. În plus, tot examenul clinic al sensibilității trebuie să se desfășoare cu pacientul cu ochii închiși<sup>51</sup>.

**Semiologia sensibilității.** Pacienții au deseori diferite acuze senzitive – acestea se încadrează clinic în sfera *sensibilității subiective* (a simptomelor). Spre exemplu, pot acuza amorțeală la nivelul unui membru, senzații de arsură, înțepături sau furnicături. Aceste senzații anormale, cu apariție spontană, sunt denumite *parestezii* (un termen mai larg este acela de *disestezii*). Durerea este un alt simptom care ține de sensibilitatea subiectivă. În cadrul

<sup>50</sup> Penfield și Rasmussen, 1950.

<sup>51</sup> Examenul sensibilității este poate cea mai dificilă parte a examenului obiectiv neurologic, întrucât este marcat de subiectivismul pacienților. De aceea trebuie efectuat cu răbdare și repetat de câte ori este nevoie, pentru a fi sigur de rezultate.



examenului clinic neurologic se pot descoperi însă deficite de *sensibilitate obiectivă* (a semnelor). *Anestezia* reprezintă pierderea totală și *hipoestezia* pierderea parțială a sensibilității într-un anumit teritoriu. Acestor termeni li se asociază tipul de sensibilitate afectat, spre exemplu putem întâlni hipoestezie *superficială* sau *profundă*. Mai departe, se denumește teritoriul – dacă este vorba de un hemicorp la nivelul căruia nu se mai percep deloc stimuli tactili, vom numi deficitul ca *hemianestezie tactilă* (dreaptă sau stângă). Perceperea exagerată a stimulilor tactili se numește *hiperestezie*. Atunci când această percepție exagerată este și neplăcută, uneori asociindu-se chiar cu durere, se folosește termenul de *hiperpatie* (care a devenit consacrat pentru situația leziunilor talamice, așa-numita *hiperpatie talamică*). În sindroamele senzitive putem întâlni diferite semne patologice sau probe neurologice alterate. Un astfel de exemplu este pozitivarea probei Romberg odată cu afectarea sensibilității profunde (Romberg pozitiv *nesistemizat* – spre deosebire de sindromul vestibular, bolnavul deviază când într-o parte, când într-alta). De asemenea, tot alterarea sensibilității proprioceptive poate avea ca rezultat apariția *ataxiei senzitive*, cu mersul nesigur la întreruperea controlului vizual. În acest caz, pot fi afectate și membrele superioare, cu care pacienții nu mai pot executa mișcări fine dacă nu își privesc gesturile. Uneori apar mișcări involuntare, lente, continue, la nivelul degetelor mâinii, de care pacienții nu sunt întotdeauna conștienți, așa-numita *pseudo-atetoză*.

**Sindroamele senzitive** rezultă din lezionarea căilor sensibilității la diferite niveluri. Primul obiectiv al examenului clinic în această situație este să localizeze leziunea (nervi periferici, rădăcini, măduva spinării, trunchi cerebral, talamus sau cortex senzitiv).

**Afecțiunile nervilor periferici** dau frecvent acuze senzitive.

*Polineuropatiile* se caracterizează prin parestezii și/sau hipoestezie simetrice, cu distribuție „în ciorap și mănușă“.

*Mononeuropatiile* produc simptome în teritoriul unui singur nerv, cum ar fi degetul V, jumătatea medială a degetului IV și eminența hipotenară pentru nervul ulnar.

*Plexopatiile* afectează teritoriile cutanate ale mai multor nervi. De obicei, în mononeuropatii și plexopatii se asociază și un grad variabil de deficit motor.

*Radiculopatia* posterioară izolată, așa cum deja am menționat, nu duce la deficit de sensibilitate obiectivă, însă poate genera acuze, dintre care durerea este cea mai frecventă. Afectarea extensivă a



mai multor rădăcini învecinate generează hipoestezie la nivelul dermatomerelor respective. În cazul sindromului Guillain-Barré (poliradiculonevrita acută), putem identifica uneori un *nivel de sensibilitate*<sup>52</sup> cu evoluție ascendentă. Examenul reflexelor osteotendinoase are o valoare clinică deosebită în diagnosticul sindromelor senzitive cu leziuni la nivelul sistemului nervos periferic.

**Sindroamele medulare** au diferite aspecte clinice, în funcție de tracturile care sunt lezionate.

*Sindromul de hemisecțiune medulară (Brown-Séquard)*<sup>53</sup> este de obicei rezultatul traumatismelor medulare, dar se pot întâlni și alte etiologii (tumori sau metastaze, hernii de disc, mielite). Clinic se caracterizează prin deficit motor ipsilateral sub nivelul leziunii, eventual cu alte semne de piramidalitate (prin întreruperea tractului corticospinal lateral), anestezie ipsilaterală tactilă, vibratorie și mioartrokinetică sub nivelul leziunii (prin întreruperea cordonului medular posterior), anestezie contralaterală termo-algezică sub nivelul leziunii (prin întreruperea tractului spinotalamic lateral). Hemisecțiunea completă este rară, în general apărând hemisecțiunea incompletă.

*Secțiunea medulară completă* este de obicei traumatică și are un tablou clinic cu paraplegie sau tetraplegie, nivel de sensibilitate cu anestezie pentru toate tipurile de sensibilitate, incontinență sfincteriană. Se poate asocia, cu timpul, și un sindrom de neuron motor periferic, prin distrugerea cornului anterior medular. Leziunile care afectează nivelurile C8-T1 pot determina și un sindrom Claude Bernard-Horner<sup>54</sup> ipsilateral.

*Siringomielia* afectează selectiv sensibilitatea și de aceea a dus la termenul de disociație senzitivă de tip siringomielic. În acest caz, dezvoltarea unei cavități pline cu fluid la nivelul centrului măduvei spinării (idiopatic, secundar unei tulburări de circulație a lichidului rahidian, tumorilor intramedulare sau traumatismelor) duce la afectarea fibrelor termo-algezice bilateral, întrucât acestea se încrucișează la nivelul comisurii anterioare medulare. Astfel apare un

<sup>52</sup> Termenul de nivel de sensibilitate semnifică afectarea sensibilității inferior față de un anumit dermatomer. Prezența unui nivel de sensibilitate certifică fie o leziune medulară care întrerupe fibrele de proiecție, fie o afectare extensivă a rădăcinilor posterioare, așa cum se întâmplă uneori în sindromul Guillain-Barré.

<sup>53</sup> Descriș în anul 1846 de către doctorul și fiziologul francez Charles-Edouard Brown-Séquard (1817-1894).

<sup>54</sup> Sindrom caracterizat prin triada clinică mioză, ptoză, enoftalmie, este determinat de lezarea simpaticului cervical. A fost descriș de către fiziologul francez Claude Bernard în 1862 și de către oftalmologul elvețian Johan Friedrich Horner în 1869.



nivel de sensibilitate inferior de leziune, cu anestezie termo-algezică bilaterală și conservarea celorlalte tipuri de sensibilitate. Aceleași manifestări de sindrom centro-medular pot apărea în ependimom sau hemoragii medulare.

*Tabesul dorsal* afectează predominant rădăcinile posterioare și cordoanele medulare posterioare și de aceea este caracterizat de tulburări importante de sensibilitate profundă, cu ataxie senzitivă și dificultate importantă la mers. Sensibilitatea termo-algezică în acest caz este conservată o perioadă mai îndelungată, de aceea acest tablou clinic a primit denumirea de *disociație senzitivă de tip tabetic*. Aceasta se întâlnește și în alte afecțiuni, cum ar fi degenerescenta subacută combinată din deficitul sistemic de vitamină B<sub>12</sub>.

*Scleroza multiplă* poate afecta sensibilitatea în orice formă și la orice nivel. La nivel medular afectează mai frecvent cordoanele posterioare, determinând ataxia membrelor inferioare.

*Infarctul în teritoriul arterei spinale anterioare* afectează tracturile spinotalamice și corticospinale bilateral, fără să afecteze cordoanele posterioare. Efectele sunt paraplegia și nivelul de sensibilitate cu anestezie termo-algezică inferior zonei de infarct. Sensibilitatea profundă este conservată.

**Sindroamele de trunchi cerebral** se pot asocia cu deficite de sensibilitate variate. *Siringobulbia* se poate exprima clinic prin disociație senzitivă facială de tip siringomielic. *Accidentele vasculare ischemice* în teritoriul vertebral sau al arterei cerebeloase postero-inferioare duc la un *sindrom bulbar lateral (Wallenberg)*, cu sindrom altern senzitiv caracterizat de hipoestezie termo-algezică de hemicorp contralateral (prin leziunea tractului spinotalamic lateral) și hipoestezie termo-algezică facială ipsilaterală și absența reflexului cornean (prin lezarea nucleului spinal al trigemenului). În sindromul Wallenberg se mai pot asocia, în funcție de extensia infarctului, nistagmus, vertij, greață, vărsături (lezarea nucleului vestibular inferior), sindrom Claude Bernard-Horner ipsilateral (lezarea căilor centrale ale simpaticului cervical), singultus, modificări ale tensiunii arteriale (afectarea substanței reticulate și nucleului dorsal al vagului), ataxie și tremor cerebelos ipsilaterale (afectarea pedunculului cerebelos inferior), disfonie și disfagie (afectarea nucleului ambiguu). *Infarctul mezencefalic* poate provoca *sindrom Benedikt*, caracterizat prin hemianestezie contralaterală (prin afectarea lemniscului medial), pareză de oculomotor comun ipsilaterală (lezarea nucleului oculomotorului comun) și tremor contralateral (prin lezarea nucleului roșu).



**Sindromul talamic** este rar și apare de obicei ca urmare a accidentelor vasculare cerebrale. Inițial apar parestezii sau hipoestezie la nivelul hemicorpului contralateral leziunii, urmate în timp de disestezii care progresează în intensitate, până la durere spontană afectând hemifața și membrele contralaterale, în cadrul așa-numitei hiperpatie talamică. Aceasta se însoțește uneori și de pseudoate-toză. Este dificil de tratat, cel mai adesea se folosesc anticonvulsivantele și antidepresivele.

**Sindromul senzitiv cortical** poate avea multiple etiologii. Dacă procesul patologic are și natură iritativă, poate genera *crize epileptice* senzitive de tip jacksonian. În cazul unei leziuni a girusului postcentral, sensibilitatea algică este relativ bine conservată, uneori și cea tactilă, în schimb apare alterarea sensibilității corticale (asterognozie, asomatognozie, alterarea dermolexiei și discriminării tactile). În leziuni corticale de mai mici dimensiuni poate apărea numai o *inatenție senzitivă* (când se stimulează bilateral nu se percep decât stimulii de pe o parte, dar când se stimulează numai partea inițial fără percepție, stimulii sunt percepuți).

În cazul *accidentelor vasculare cerebrale*, există o distribuție a deficitului senzitiv care ține de teritoriul vascular afectat: este predominant facio-brahial pentru afectarea teritoriului arterei cerebrale medii și predominant crural pentru afectarea teritoriului arterei cerebrale anterioare. Accidentele vasculare de mari dimensiuni, care afectează tot lobul parietal, produc hemianestezie completă contralaterală. Afectarea ariilor de asociație din emisferul non-dominant determină apariția *sindromului Anton-Babinski*, cu hemiasomatognozie (nu își recunoaște membrele de o parte), anozognozie (nu conștientizează boala și deficitul)<sup>55</sup>, anozodiaforie (disforie cu stare de bună dispoziție nemotivată), neglijarea hemispațiului contralateral leziunii, hemipareză contralaterală.

<sup>55</sup> Este celebru cazul președintelui S.U.A., Woodrow Wilson, care în anul 1919 a suferit un accident vascular cerebral în teritoriul arterei cerebrale medii drepte și a dezvoltat ulterior un sindrom Anton-Babinski. El și-a negat de bună credință boala până la punctul de a paraliza administrația. A mers până într-acolo încât a concediat secretarul de stat pentru că a discutat despre boala președintelui cu membrii guvernului, crezând că acesta inventează și completează.



---

# SINDROMUL VESTIBULAR

**S**timulii vestibulari stau la originea percepției poziției noastre în spațiul gravitațional, cât și a modificării vitezei cu care ne deplasăm într-o direcție sau alta. Pe lângă acest rol de furnizor de informații, stimularea vestibulară poate fi și sursa unor senzații plăcute sau neplăcute (așa cum se întâmplă în cazul mașinilor rotatorii din parcurile de distracții sau a râului de mare), cât și țintă a patologiei, cu apariția unui deficit neurologic focal. Funcția vestibulară normală ne ajută să ne păstrăm poziția dorită atunci când ne mișcăm și să putem fixa o țintă cu privirea când rotim capul. Percepția noastră globală asupra spațiului înconjurător și asupra relației noastre cu acesta se bazează pe integrarea în ariile de asociație corticale a informațiilor vizuale, vestibulare și proprioceptive.

**Receptorii vestibulari.** Aceștia se găsesc la nivelul urechii interne, în apropierea receptorilor auditivi, asemănându-se și ca structură cu aceștia. Mai mult, informațiile vestibulare și auditive sunt conduse prin fibre nervoase apropiate, din conținutul nervului acustico-vestibular (VIII), către sistemul nervos central. Această proximitate are o semnificație pentru patologie, întrucât deficitul vestibular și auditiv se asociază adesea.

Un complex format din trei *canale semicirculare* se găsește în profunzimea osului temporal<sup>56</sup>, de fiecare parte, într-o structură osoasă denumită *labirint*. Aceste canale sunt orientate la unghiuri de 90° unele față de altele și la baza lor se găsesc *utricula* și *sacula*, într-o dilatare a labirintului osos. În continuarea acestei dilatări se găsește cohlea, care conține receptorii auditivi. Toate componentele aparatului vestibular (canalele semicirculare, utricula și sacula) conțin fluid denumit *endolimfă*. Receptorii vestibulari sunt

---

<sup>56</sup> Denumirea de temporal a fost dată în Antichitate și își are originea în latinescul „tempus”, care înseamnă timp. Această asociere s-a făcut întrucât se știa că oamenii albesc mai întâi în această zonă deci temporalul „arată timpul scurs”.



găzduiți de două tipuri de structuri specializate, *crestele ampulare* și *maculele*. În total sunt cinci: câte o creastă ampulară la nivelul fiecărui canal circular, macula utriculară (orientată orizontal) și macula saculară (orientată vertical). Accelerația *angulară* este detectată de către crestele ampulare, iar accelerația *lineară* de către macule.

Receptorii vestibulari sunt, în ambele tipuri de structuri, *celulele ciliate vestibulare*<sup>57</sup>. Stereocilii acestora se proiectează în materialul gelatinos al *cupulei* în cazul creștelor ampulare și respectiv în *membrana otolitică* în cazul maculelor. Atât cupula, cât și membrana otolitică sunt mai dense decât endolimfa care le înconjoară, astfel încât se deflectează inerțial prin aceasta în momentul mișcării capului, și, odată cu ele, stereocilii celulelor ciliate, care produc descărcări de impulsuri în fibrele nervului vestibular. Utricula și sacula formează împreună așa-numitul *labirint static*, întrucât pe lângă mișcările în plan vertical și orizontal detectează și gravitația, prin presiunea pe care otoliții<sup>58</sup> o exercită în permanență asupra celulelor ciliate de la acest nivel. Canalele semicirculare formează *labirintul dinamic*, care nu conține otoliți și detectează numai accelerațiile legate de rotațiile capului în toate cele trei axe.

În momentul în care capul este întors într-o direcție, receptorii vestibulari de partea respectivă descarcă impulsuri mai numeroase decât cei de partea opusă și integrarea impulsurilor la nivel central traduce această asimetrie în informație asupra direcției de mișcare.

**Conexiunile sistemului vestibular.** *Nucleii vestibulari* sunt situați în apropierea ventriculului IV, la nivelul bulbului superior, joncțiunii bulbo-pontine și părții caudale a punții, și sunt în număr de patru de fiecare parte: *superior, inferior, medial și lateral*. Pericarionii neuronilor din componenta vestibulară a nervului vestibulo-cochlear se găsesc în *ganglionul vestibular Scarpa*, situat în meatul acustic intern. Axonii neuronilor de la nivelul ganglionilor vestibulari aduc informații de la celulele ciliate din canalele semicirculare, utriculă și saculă.

*Aferențele* nucleilor vestibulari pot fi sistematizate astfel:

- axonii de la nivelul *canalelor semicirculare* ajung în nucleii vestibulari superiori și mediali;

<sup>57</sup> În engleză sunt denumite „hair cells”, însă am preferat să nu adoptăm în română termenul de „celule cu păr” și să îl preferăm pe cel de *celule ciliate*, care definește, de altfel, și tipul celular. Fiecare celulă ciliată are un număr de 40-80 de stereocilii rigizi și lungi, care sunt microvili specializați.

<sup>58</sup> Otolitiții sunt formați din cristale de calciu.



- axonii de la nivelul *utriculei și saculei* ajung în nucleii vestibulari laterali, mediali și inferiori;
- fibrele *cerebello-vestibulare* se proiectează la nivelul nucleilor vestibulari laterali;
- fibrele de la *nucleii oculomotori* coboară prin fasciculul longitudinal medial și se proiectează la nivelul tuturor nucleilor vestibulari, acestea fiind atât directe, ipsilaterale, cât și încrucișate, contralaterale;
- fibrele *spino-vestibulare* ajung la nivelul nucleilor vestibulari mediali și laterali, aducând informații proprioceptive.

Nucleii vestibulari sunt interconectați prin fibre internucleare și comisurale.

*Eferențele* nucleilor vestibulari sunt:

- *vestibulo-cerebeloase* (din nucleii vestibulari laterali, mediali și inferiori), către arhicerebel (vermis și lob floculonodular), prin pedunculul cerebelos inferior, fiind ipsilaterale, neîncrucișate;
- *vestibulo-spinal*, pe de o parte prin tractul *vestibulo-spinal lateral* (din nucleii vestibulari laterali), care se proiectează ipsilateral către neuronii motori periferici din cornul anterior medular și către nucleii nervilor vag (inclusiv area postrema) și spinal accesoriu, și, pe de altă parte, prin tractul *vestibulo-spinal medial* (din nucleii vestibulari mediali), care se proiectează contralateral către neuronii motori periferici de la nivelul segmentului medular cervical;
- *vestibulo-oculomotorii* (din toți nucleii vestibulari), prin fasciculul longitudinal medial, către nucleii oculomotorului comun, trohlearului și abducensului, cu fibre atât directe, ipsilaterale, cât și încrucișate, contralaterale;
- *vestibulo-reticulate* (din toți nucleii vestibulari) către substanța reticulată<sup>59</sup> a trunchiului cerebral, bilateral;
- *vestibulo-talamo-corticale* (din nucleul vestibular superior), încrucișate, care după o stație în talamusul contralateral (nucleii ventrali posteriori), ajung în aria corticală vestibulară, la nivelul lobului parietal, în scizura intraparietală, în scizura

<sup>59</sup> Substanța reticulată primește informații de la toate modalitățile senzoriale și senzitive, cât și informații de la centrii motori. Substanța reticulată are roluri multiple, printre care, prin proiecțiile către cortex, rolul de a stimula neuronii corticali, de a menține starea de conștientă și de a induce starea de veghe.



centrală, lobul inferior pariteal și cortexul parietoinsular posterior<sup>60</sup>, cortexul vestibular integrând informațiile vizuale, vestibulare și somatosenzoriale (în special proprioceptive).

**Funcțiile sistemului vestibular.** Cele *trei funcții cardinale* ale sistemului vestibular sunt reglarea mișcărilor globilor oculari, asigurarea posturii și stabilității mersului și orientarea spațială.

Prin conexiunile cu măduva spinării, cerebelul și nucleii oculomotori, sistemul vestibular permite coordonarea mișcărilor corpului, capului și globilor oculari. Prin tractul vestibulospinal influențează tonusul muscular al grupelor musculare extensoare. Prin fasciculul longitudinal medial asigură integrarea mișcărilor globilor oculari cu mișcările gâtului. Proiecția vestibulo-corticală permite atât orientarea spațială, cât și, prin proiecțiile secundare la nivelul sistemului limbic, componenta emoțională asociată cu vertijul (plăcută sau neplăcută). Ariile de asociație corticale permit și senzația de stabilitate pe care o avem în mediul înconjurător. Conexiunea sistemului vestibular cu nucleul vagului și area postrema explică modularea activității vegetative prin stimulare vestibulară, cât și greața și vărsăturile determinate de mișcare sau de leziuni vestibulare.

*Reflexul vestibulo-ocular.* Acesta este un reflex central, permis de conexiunile dintre nucleii vestibulari și nucleii oculomotori, care are drept stimul declanșator mișcarea capului, iar ca răspuns, mișcarea globilor oculari. Calea aferentă este reprezentată de componenta vestibulară a nervului vestibulocohlear, iar cea aferentă de cele trei perechi de nervi oculomotori. O rotire a capului într-o parte determină mișcarea globilor oculari în direcția opusă cu aceeași viteză.

**Notă clinică:** reflexul vestibulo-ocular se testează clinic prin așa-numitele probe calorice<sup>61</sup>. Acestea constau în irigarea conductului auditiv extern cu apă rece (30°C) sau apă caldă (44°C) și urmărirea reacției globilor oculari. Endolimfa situată în imediata apropiere a membranei timpanice își modifică temperatura după cea a apei introduse. Apoi, fluidul rece coboară întotdeauna, în timp ce fluidul cald urcă: în ambele situații se produce astfel o mișcare a endolimfei care stimulează receptorii vestibulari, însă în direcții opuse. Astfel, când se folosește apă *rece*, la individul normal apare un nistagmus orizontal și *opus* labirintului stimulat, cu durată de

<sup>60</sup> Tascioglu, 2005.

<sup>61</sup> Introduse în practica clinică de către Dix și Hallpike, în 1952.



aproximativ două minute. Când se folosește apă *caldă* se obține un nistagmus cu aceleași caracteristici, dar *către* labirintul stimulat. Probele calorice sunt valoroase în diagnosticul leziunilor vestibulare. De asemenea, la pacienții comatoși, prezența reflexului vestibulo-ocular și simetria acestuia atestă integritatea nucleilor vestibulari și oculomotori, cât și a conexiunilor dintre aceștia (fasciculul longitudinal medial), deci un trunchi cerebral funcțional. Absența nistagmusului la instilarea unei mici cantități de apă foarte rece în conductul auditiv extern la un pacient comatos implică lezionarea gravă a trunchiului cerebral.

**Sindromul vestibular.** Echilibrul și senzația de stabilitate se mențin atâta vreme cât există impulsuri vestibulare echivalente din cele două părți. Dacă există o asimetrie, apare o deviație tonică spre partea hipovalentă (care poate fi cea afectată, în leziuni, sau cea sănătoasă, în boala Ménière). Disfuncția sau lezionarea sistemului vestibular sau ale conexiunilor acestuia vor determina, din punct de vedere clinic, apariția tulburărilor de fixare a privirii (nistagmus), a tulburării de echilibru și a vertijului sau senzației de instabilitate.

*Nistagmusul* reprezintă o mișcare involuntară ritmică a globilor oculari, care rămân în axe paralele, cu o componentă de deviație tonică, lentă, către vestibulul hipovalent, urmată de o mișcare rapidă de redresare în direcția opusă. Direcția nistagmusului este dată convențional după componenta rapidă a acestuia (deși componenta lentă este de fapt cea patologică, cea rapidă fiind comandată ca o corecție de la nivelul generatorilor pontini).

Nistagmusul se clasifică în funcție de tipul de mișcare ca *orizontal*, *vertical*, *rotator* (sau girator) în sens orar sau antiorar, retractil, *mixt* (spre exemplu orizonto-girator). Nistagmusul vertical este întotdeauna martorul unei leziuni în sistemul nervos central, Cel orizontal sau orizonto-girator apare atât în leziunile centrale, cât și în cele periferice. De asemenea, nistagmusul poate fi *spontan* sau *provocat* de privirea într-o anumite parte. Nistagmusul *paralitic* apare la cei cu pareze de nervi oculomotori când privesc în direcția mușchiului paretic.

Există și *nistagmus fiziologic*, care se produce, spre exemplu, atunci când vrem să fixăm cu privirea un obiect în mișcare (nistagmus optokinetic, a cărui absență este patologică și trădează afectarea cortexului vestibular parietal). *Nistagmusul congenital* are o direcție de obicei orizontală, este cel mai pronunțat la fixarea cu privirea a unui obiect și este asociat adesea cu transmitere genetică recesivă legată de cromozomul X.



Afectarea *tonusului muscular* în sindromul vestibular se manifestă prin laterodevieri ale membrilor sau trunchiului care pot fi compensate și corectate, în general, prin folosirea informației vizuale. Clinic, se poate pune în evidență prin proba brațelor întinse<sup>62</sup>, în care membrele superioare deviază lateral către vestibulul hipovalent, sau prin proba Romberg, la care pacientul, stând în picioare cu ochii închiși, deviază într-o singură direcție (Romberg sistematizat).

*Vertijul* reprezintă senzația neplăcută de mișcare a pacientului în jurul obiectelor (vertij subiectiv) sau a obiectelor în jurul pacientului (vertij obiectiv). Vertijul este provocat de o nepotrivire (*mismatch*) a informațiilor vestibulare cu cele vizuale și proprioceptive (între informațiile „așteptate” și cele cu adevărat recepționate). Vertijul trebuie mai întâi diferențiat de amețeală, care este un termen mai larg, prin care pacienții traduc multe senzații, de la vertijul real, la tulburarea de echilibru, senzația de leșin, senzația de instabilitate, anumite tipuri de cefalee. Amețeala este o acuză foarte frecventă și foarte nespecifică.

Vertijul se însoțește cu alte simptome, explicate de conexiunile nucleilor vestibulari, cum sunt cele psihice (anxietate extremă, apatie, tulburare de concentrare și atenție, depresie), vizuale (oscilopsia<sup>63</sup>), vegetative (paloare, greață, vărsături, sialoree) și tulburarea de echilibru.

Cauzele care provoacă vertijul sunt vestibulare și non-vestibulare. Sindroamele vestibulare pot fi centrale sau periferice (mai frecvente).

Există și *vertij fiziologic*, cum este răul de mișcare (*kinetoză*) sau răul de înălțime.

*Sindromul vestibular periferic* este produs de afectarea labirintului sau nervului vestibular, este *complet* (apar toate semnele clinice) și *armonic* (semnele se explică prin hipovalența vestibulului afectat) și se asociază cu fenomene vegetative intense și neplăcute. Apar devierea și tendința de cădere către labirintul hipovalent și nistagmusul orizontal sau orizonto-girator în direcția opusă labirintului hipovalent. Vertijul este sever, de obicei cu paroxisme și accentuat de mișcările capului. Ca *etiologie*, apare frecvent ca

<sup>62</sup> La proba brațelor întinse se pot evidenția trei tipuri de deficite neurologice: deficitul motor, în care un membru deviază pe verticală în jos, deficitul vestibular, în care ambele membre deviază lateral, și deficitul de sensibilitate profundă, în care apare o mișcare involuntară și nesensibilizată de către bolnav, lentă, nesistematizată, în general pe verticală în sus.

<sup>63</sup> Oscilopsia reprezintă senzația că obiectele în repaus se mișcă.



urmare a detașării fragmentelor otolitice (vertijul pozițional paroxistic benign), infecției virale sau altor procese inflamatorii (labirintite), creșterii volumului endolimfei cu degenerarea celulelor ciliate vestibulare (boala Ménière), traumatismelor cranio-cerebrale, tumorilor de unghi ponto-cerebelos (neurinoame), fistulei labirintice sau medicamentelor ototoxice (aminoglicozide, salicilați).

*Sindromul vestibular central* apare ca urmare a lezării nucleilor vestibulari, a conexiunilor acestora sau a vestibulocerebelului și este descris ca *dizarmonic* și *incomplet*. Din cauza densității mari a structurilor nervoase la nivelul trunchiului cerebral, sindromul vestibular central se asociază adesea cu alte semne neurologice, în funcție de localizarea și extensia leziunii (de exemplu disfagie, dizartrie, dismetrie, diplopie, semne de fibre lungi). Nu are un tablou clinic unic și patognomonic. În funcție de etiologie, poate fi tranzitor, dar și persistent, se poate instala acut și sever, dar și lent, cu intensitate mai scăzută. De multe ori și nistagmusul este dizarmonic, în acest caz producându-se în toate direcțiile. Nistagmusul vertical apare de obicei în leziunile mezencefalice. Etiologia sindromului vestibular central cuprinde și ea afecțiuni numeroase, printre care accidentele vasculare hemoragice sau ischemice (în teritoriul arterei cerebeloase postero-inferioare), scleroză multiplă, tumori la nivelul cerebelului sau trunchiului cerebral, migrenă bazilară, epilepsie vestibulară

*Vertijul non-vestibular* are, printre cauzele cele mai frecvente, bolile cardiovasculare, anxietatea (atacuri de panică), neuropatiile periferice, hipoglicemia.



## SEMIOLOGIA AUDITIVĂ

Undele sonore parcurg canalul auditiv extern și ajung la nivelul timpanului, membrană conjunctivă subțire, cu diametrul de 8-10 mm, care este prima componentă a sistemului de conducere a sunetelor din urechea medie. Prin timpan și oscioarele de la acest nivel (ciocan, nicovală și scăriță) undele sonore se transformă în vibrații mecanice, care se transmit prin fereastra ovală *endolimfei* labirintului membranos. Labirintul membranos este situat în interiorul labirintului osos din profunzimea stâncii osului temporal, spațiul dintre structura osoasă și cea membranoasă fiind ocupat de *perilimfă*<sup>64</sup>.

Vibrațiile endolimfei se transmit la nivelul ductului cohleei<sup>65</sup>, care conține *organul lui Corti*, stimulând astfel *celulele ciliate auditive* din membrana bazilară a acestuia, celule specializate, cu rol de receptori. Organul lui Corti și membrana bazilară sunt astfel constituite încât diferite frecvențe ale undelor sonore au amplitudine maximă în zone diferite ale membranei, această organizare structurală determinând *tonotopia*<sup>66</sup>, care este conservată apoi de-a lungul căilor auditive, până la nivel cortical. Frecvențele percepute de sistemul auditiv uman se situează între 20 și 20.000 Hz, cu intervalul de sensibilitate maximă între 2.000 și 5.000 Hz. Frecvențele joase se percep la apexul cohleei, iar cele înalte la baza cohleei<sup>67</sup>.

**Căile auditive.** Celulele ciliate auditive au capacitatea de a transforma vibrații mecanice în potențiale de acțiune, pe care le

<sup>64</sup> Perilimfa are o compoziție similară cu a oricărui lichid extracelular, în timp ce endolimfa are un conținut neobișnuit, extrem de bogat în potasiu.

<sup>65</sup> Cohleea este partea labirintului care conține receptorii auditivi și poartă acest nume datorită formei spirale, de cochilie de melc. De aici este denumit și nervul care transmite informațiile auditive (vestibulo-cohlear).

<sup>66</sup> Tonotopia este similară conceptual somatotopiei sistemelor motorii și senzitive.

<sup>67</sup> Primul care a demonstrat această particularitate și care a descris funcționarea membranei bazilare a fost Georg von Békésy (1899-1972), fizician maghiar care a primit premiul Nobel în anul 1961.



transmit neuronilor bipolari care au pericarionii la nivelul ganglionului spiral Corti. Axonii acestora se alătură celor ai neuronilor din ganglionul Scarpa, formând nervul vestibulo-cochlear, care traversează meatul acustic intern, trece prin spațiul subarahnoidian pentru a pătrunde în trunchiul cerebral la nivelul unghiului ponto-cerebelos. Aceste fibre fac sinapsă cu neuronii secunzi ai căii auditive, situați în nucleii cohleari anteriori și posteriori, situați în partea infero-laterală a punții. Păstrând tonotopia, fibrele provenind de la vârful cohleei sunt conectate cu nucleii cohleari anteriori, iar cele de la baza cohleei cu nucleii cohleari posteriori.

Axonii neuronilor din *nucleii cohleari posteriori* decusează la nivelul punții și își trimit axonii prin lemniscul lateral pentru a face sinapsă la nivelul coliculiilor cvadrigemeni inferiori mezencefalici, unde se găsește al treilea neuron al căii auditive. De la aceștia, informația se transmite mai departe către corpii geniculați mediali la nivelul talamusului, de unde neuronii de ordinul patru își proiectează axonii prin fibrele radiației acustice către *cortexul auditiv primar*, situat pe marginea superioară a lobului temporal, în proximitatea văii sylviene (girul transvers Heschl, aria Brodmann 41). La nivelul girilor Heschl, tonotopia este conservată, stimulii frecvențelor înalte ajungând în zona medială, iar cei ai frecvențelor joase în zona laterală. Procesarea informației auditive se face în ariile auditive secundare (ariile Brodmann 42 și 22), unde prin asocierea și compararea cu alte informații, sunetele capătă o anume semnificație.

Axonii neuronilor din *nucleii cohleari anteriori* se proiectează bilateral către *nucleii olivari superiori* și către *nucleii lemniscului lateral* care conțin, în acest caz, al treilea neuron al căii auditive. De la acest nivel se realizează conexiuni din nou directe sau încrucișate cu coliculi inferiori mezencefalici, de unde neuronii de ordinul patru se proiectează către corpii geniculați laterali și mai departe (neuronii de ordinul cinci) către cortexul auditiv primar.

**Reflexele auditive și reglarea acuității auditive.** Pe lângă conexiunile descrise, din fibrele ascendente se mai desprind colaterale către cerebel, corpul trapezoid pontin, nucleii nervilor oculomotori, formațiunea reticulată (sistemul reticulat ascendent activator), neuronii motori periferici care comandă musculatura cervicală, nucleul nervului facial. Toate aceste conexiuni stau la baza reflexelor declanșate de stimulii auditivi. Un asemenea reflex îl reprezintă, de exemplu, îndreptarea atenției către un zgomot puternic, moment în care contracțiile mușchilor oculomotori,



cervicali și eventual și scheletici determină întoarcerea capului și corpului către stimulul sonor, sensul biologic al acestui reflex fiind explorarea vizuală. În plus, toți nucleii de pe parcursul căii auditive au rolul de modulare și integrare a informațiilor auditive, inclusiv cu exercitarea unui mecanism de feedback al percepției, în funcție de intensitatea undelor sonore. Astfel sunt posibile discriminarea percepției auditive și acuitatea auditivă selectivă<sup>68</sup>.

Este, de reținut, de asemenea, faptul că informațiile auditive se proiectează *bilateral* la nivelul cortexului auditiv, ceea ce face ca o leziune corticală unilaterală să nu se soldeze cu o hipoacuzie sesizabilă clinic.

**Semiologia auditivă.** Examenul clinic al funcției auditive se efectuează în mod obișnuit în serviciile de otorino-laringologie, audiometria reprezentând investigația care decelează caracterul deficitelor auditive. Scăderea, respectiv abolirea percepției auditive poartă numele de *hipoacuzie* și respectiv *anacuzie* (surditate). Dacă este afectată calea mecanică de transmitere a sunetelor (afecțiunile urechii externe și medii), apare o *surditate de transmisie* (otogenă), pe când leziunile structurilor receptoare, ale nervilor cohleari sau ale centrilor din sistemul nervos central determină apariția unei *surdități de percepție* (neurogenă).

Probele clinice obișnuite folosesc faptul că transmiterea undelor sonore se face pe două căi: *aeriană* (cea uzuală) și *osoasă* (prin intermediul craniului). Transmiterea osoasă este mai rapidă decât cea aeriană (dar cu atenuare mai mare). Vorbirea șoptită este auzită în mod normal de la cinci metri, aceasta folosește transmiterea aeriană. Vorbirea cu voce tare folosește ambele căi de transmisie, atât aeriană, cât și osoasă. În surditatea de percepție, stimulii nu sunt percepuți, indiferent de calea de transmisie, în timp ce în surditatea de transmisie stimulii nu sunt percepuți pe calea aeriană, dar sunt percepuți pe calea osoasă.

*Proba Weber* folosește transmiterea osoasă a sunetelor și se efectuează folosind un diapazon cu 64 sau 128 de vibrații/secundă. Acesta se amplasează la nivelul vertexului pacientului, în mod normal vibrațiile fiind percepute de aceeași intensitate pe ambele părți. În cazul *surdității de percepție* este ușor de înțeles că sunetul

<sup>68</sup> Acest mecanism de feedback funcționează cu scopul biologic de a estompa stimulii auditivi permanenți și de a-i scoate în evidență pe cei intermitenți sau neobișnuiți. Astfel, să luăm exemplul unui mecanic de tren care lucrează într-o poluare sonoră remarcabilă. Acesta este capabil să audă mai bine în mediul în care lucrează decât indivizii neobișnuiți cu poluarea sonoră, întrucât în cazul său a intervenit o inhibiție permanentă a stimulilor auditivi poluanți.



va fi perceput preponderent de către urechea sănătoasă. În cazul *surdității de transmisie* deși studenții se așteaptă ca sunetul să fie perceput egal de ambele părți (întrucât se folosește transmiterea osoasă, evitând transmiterea aeriană), nu se întâmplă așa. Sunetele sunt percepute *mai intens* la nivelul urechii bolnave, întrucât se produce un fenomen de hipersensibilizare a receptorilor auditivi, privați de stimulare din cauza afectării urechii medii. De aceea, se spune că în surditatea de percepție, proba Weber este lateralizată de partea urechii sănătoase, iar în surditatea de transmisie este lateralizată de partea urechii bolnave.

*Proba Rinne* folosește diferențele dintre calea de transmisie osoasă și cea aeriană și compară percepția auditivă pentru cele două căi, fiind capabilă să diagnosticheze surditatea de transmisie. Astfel, se așază diapazonul cu coada la nivelul mastoidei, de o parte, și sunetul este perceput un timp prin transmiterea osoasă. După ce acesta nu mai este perceput, furca diapazonului se mută în dreptul urechii și în mod normal sunetul este perceput din nou pentru câteva secunde, întrucât pragul percepției este mai scăzut pe calea aeriană decât pe calea osoasă. Proba Rinne pozitivă semnifică situația normală. Dacă după percepția pe calea osoasă sunetele nu mai sunt percepute pe calea aeriană, avem de a face cu o surditate de transmisie și proba Rinne în acest caz este negativă.

**Patologia tulburărilor de auz.** Simptomele auditive sunt generate de fenomene iritative sau lezionale. Percepția anormală a unui „țuit” în ureche, cu un caracter cvasipermanent, este denumită *tinnitus*, iar cea a sunetelor scurte, de tipul pocniturilor, *acufene*. Tinnitusul este denumit *subiectiv* dacă este perceput numai de către pacient și *obiectiv* dacă poate fi perceput și de către medicul examinator. Acufenele și tinnitusul subiectiv au drept cauze *afecțiuni ale urechii medii*, cum sunt otitele acute și cronice, otoscleroza, traumatismele, expunerea la sunete intense (a mai fost denumită la tineri „boala cluburilor”, întrucât apare după ascultarea muzicii cu volum ridicat) sau *afecțiuni ale urechii interne și nervului vestibulo-cochlear*, cum sunt intoxicațiile (cu aminoglicozide, alcool, chinină, aspirină) și infecțiile (sifilis, infecția cu virus urlian). Cauze de tinnitus obiectiv cu caracter pulsatil sunt anemia, hipertiroidia, sarcina, artrita temporo-mandibulară, hipertensiunea arterială. *Hiperacuzia*, reprezentând percepția exagerată a intensității sunetelor, este o situație clinică rară. Se întâlnește la unele persoane cu isterie, la migrenosi și la pacienții cu paraliză facială



periferică (din cauza paraliziei mușchiului scăriței, nervul coarda timpanului fiind ramură a nervului facial). *Halucinațiile auditive* sunt tot fenomene excitatorii care trebuie diferențiate de acufene. Acestea au natură corticală și apar în psihoze (de obicei în schizofrenie, când pacientul „aude voci”). Se mai pot întâlni și în epilepsiile temporale, în tumorile cerebrale și, mai rar, în urma accidentelor vasculare cerebrale sau encefalitelor.

*Hipoacuzia și surditatea* sunt efectul unor procese patologice lezionale. Pentru surditatea de transmisie, acestea sunt localizate la nivelul urechii externe sau medii, iar pentru surditatea de percepție la nivelul receptorilor din urechea internă, nervului vestibulo-cochlear sau al sistemului nervos central. Dintre toate tulburările de auz, cea mai frecventă rămâne *presbicusia*, afecțiune degenerativă care survine odată cu vârsta, se instalează simetric, bilateral, progresiv și se caracterizează prin pierderea celulelor ciliate auditive de la nivelul organului lui Corti. Surditatea de transmisie are drept cauze mai frecvente otitele, dopurile de cerumen și otoscleroza. Surditatea de percepție are ca etiologii boala Ménière (însoțită de tinitus și vertij paroxistic), tumori (mai ales neurinoame de acustic), scleroza multiplă, infecții virale, sifilisul (surditatea acută unilaterală este în general o manifestare tardivă a bolii), traumatisme cranio-cerebrale care interesează traiectul nervului, ototoxice, boli hematologice (leucemii, policitemia vera) și boala cerebro-vasculară.

Accidentele vasculare cerebrale dau rar surditate, astfel se întâmplă, de exemplu, în accidentele ischemice în teritoriul *arterei cerebeloase antero-inferioare*, care irigă partea inferolaterală a punții, unde se găsesc nucleii cohleari. Pe lângă surditatea unilaterală, în acest caz se vor mai asocia simptome vestibulare, pareză facială ipsilaterală, ataxie ipsilaterală, anestezie termo-algezică a hemicorpului contralateral și hemifetei ipsilaterale.

Deși, așa cum am stabilit, leziunile intranevraxiale dau rar surditate datorită proiecțiilor corticale bilaterale; există situații rare în care se întâlnește distrucția cortexului primar auditiv de ambele părți, care se caracterizează clinic prin surditate bilaterală.



---

# LIMBAJUL ȘI PRAXIA

**L**imbajul reprezintă un sistem de comunicare specific rasei umane, caracterizat prin capacitatea de a înțelege și de a transmite informații prin cuvinte. Limbajul este un proces cognitiv a cărui bază funcțională este formată dintr-un sistem de neurocircuite de o complexitate remarcabilă, care permite codificarea ideilor în cuvinte, astfel putând fi comunicate altora. Procesul de *gândire* trebuie diferențiat de limbaj, în sensul că este responsabil de evocarea experiențelor trecute și de producerea ideilor. Cu toate acestea, este greu de imaginat o gândire fără limbaj, întrucât în majoritatea gândurilor noastre apelăm la codificări ale informațiilor în cuvinte. Pe de altă parte, atât nou-născuții, cât și persoanele care suferă patologic de tulburări de limbaj gândesc folosind imagini, reprezentări sau concepte abstracte cărora le atașează o semnificație sau o încărcătură emoțională. Copiii au o tendință naturală să vorbească, lucru sesizat poate pentru prima oară de Darwin, care notează: „Omul are o tendință instinctivă să vorbească, așa cum observăm în gânguritul bebelușilor noștri; nici un copil nu are în schimb tendința instinctivă de a pregăti mâncare sau a scrie.” De asemenea, este bine cunoscut faptul că achizițiile limbajului au loc mai ușor în copilărie.

**Vorbirea** trebuie și ea diferențiată de limbaj, reprezentând actul motor al exprimării prin cuvinte. Vorbirea cuprinde articularea cuvintelor și este precedată de fonație (emisia de sunete). Pentru a vorbi este necesară coordonarea expirului, care prin vibrația corzilor vocale duce la apariția sunetelor, cu mișcările limbii, mandibulei și dinților, care permit pronunția cuvintelor. *Dizartria* (în forma completă a deficitului *anartria*) reprezintă tulburarea de pronunție a cuvintelor, în timp ce *disfonia* reprezintă afectarea fonației (prin cauze locale, neurologice sau ale aparatului respirator). Pacientul cu dizartrie înțelege perfect semnificația cuvintelor, le poate evoca, dar nu le poate pronunța.



### Organizarea limbajului și predominanța emisferică.

Reprezentarea corticală a limbajului cuprinde mai multe neurocircuite care permit următoarele niveluri de organizare: 1) *fonematic* (comun tuturor oamenilor), 2) *lexical și semantic* (cuprinde totalitatea cuvintelor pe care un individ le înțelege și le folosește, 3) *sintactic* (organizarea cuvintelor în propoziții, fraze și structuri mai complexe) și 4) *melodic* (prozodia, reprezentarea intonației cuvintelor).

Tradițional se consideră că ariile corticale ale limbajului sunt lateralizate la nivelul unui emisfer cerebral. Realitatea este mai complicată: aceste arii se găsesc în emisferul stâng la 90% dintre dreptaci și 60% dintre stângaci<sup>69</sup>, restul indivizilor având o repartitie biemisferică a acestor arii. Se apreciază că un procent de numai 3% dintre oameni au ariile corticale ale limbajului numai la nivelul emisferului drept (aceștia sunt stângaci). Pe lângă aceste date, trebuie spus că oricum, la majoritatea indivizilor (chiar și la dreptaci) și emisferul drept joacă un rol în limbaj, și anume în nivelul de organizare melodic. S-a constatat că leziuni la nivelul lobului frontal drept au adesea tulburări de prozodie emoțională și nu mai respectă intonația, accentuarea și cadența obișnuite ale cuvintelor și propozițiilor.

*Ariile principale ale limbajului* au fost descrise ca urmare a studiului deficitului de limbaj, care se numește *afazie* sau *disfazie*. Întrucât este o funcție specifică oamenilor, nu există modele experimentale animale care să permită studiul limbajului<sup>70</sup>. Primele studii ale afaziei au demonstrat că două arii cerebrale sunt importante și au responsabilități diferite în limbaj. Prima este situată în partea laterală a lobului frontal (aria lui Broca<sup>71</sup>) și are rol motor, expresiv (în elaborarea cuvintelor), a doua este situată în partea posterioară și superioară a lobului temporal (aria Wernicke<sup>72</sup>) și are rol senzorial, receptiv (în înțelegerea cuvintelor). Astfel, informațiile auditive sunt transformate în descărcări neuronale, care ajung prin nervul vestibulo-cochlear la nucleii trunchiului cerebral și de aici pe căile ascendente până la nivelul ariilor auditive primare

<sup>69</sup> Se consideră că aproximativ 15% din populația europeană este formată din stângaci.

<sup>70</sup> La fel de interesant din punct de vedere neurologic și filozofic, sistemele de comunicare ale animalelor sunt complet diferite și nu folosesc arii corticale similare cu ale oamenilor.

<sup>71</sup> Descrisă de chirurgul francez Paul Broca, în anul 1861, în urma autopsiei unui bolnav afazic. Descrierea originală este: „La bolnavul nostru, sediul primar al leziunii a fost în a doua sau a treia circumvoluțiune a lobului frontal, mai probabil în aceasta din urmă. De aceea este posibil ca sediul limbajului articulat să rezide într-una sau în cealaltă dintre aceste circumvoluțiuni.”

<sup>72</sup> Descrisă de către neurologul german Carl Wernicke în anul 1874.



și secundare. O arie auditivă de asociație este considerată chiar aria Wernicke (aria Brodmann 22), în care cuvintele sunt decodate, căpătând înțeles. Celelalte arii de asociație importante se găsesc la nivelul girusurilor angular și supramarginal (ariile Brodmann 39 și 40), care integrează informațiile auditive, vizuale și ale sensibilității. Aria Wernicke este conectată cu aria Broca (ariile Brodmann 44 și 45) prin *fasciculul arcuat*. La nivelul ariei Broca sunt neurocircuite care codifică semantica, gramatica și articularea cuvintelor. Aceasta este conectată mai departe cu arii din cortexul premotor și motor implicate în pronunția cuvintelor. Limbajul expresiv este în permanență controlat și modulată prin feedback de la nivelul ariei Wernicke.

*Limbajul muzical* are o altă arie de integrare corticală față de ariile principale ale limbajului, aceasta găsindu-se la nivelul lobului parietal din emisfera cerebrală non-dominantă. Limbajul muzical este folosit și pentru recuperarea pacienților cu afazie (tehnică de *logopedie*).

**Tipuri de afazie.** *Afazia Broca (motorie, expresivă)* se caracterizează prin faptul că pacientul înțelege cuvintele, dar nu poate vorbi. Limbajul spontan este sever afectat, uneori este posibilă rostirea cu dificultate a unor cuvinte simple sau a unor silabe. De aceea, această formă de afazie a mai fost denumită *non-fluentă*. Denumirea obiectelor<sup>73</sup> și repetiția sunt și ele afectate, vorbirea are un caracter „telegrafic”. Apare *parafazia fonemică* (înlocuirea unei litere a unui cuvânt, de exemplu „masă” în loc de „casă”) și *verbală* (înlocuiește un cuvânt cu un altul greșit, de exemplu „văd cu urechile”). *Perifrazele* reprezintă propoziții care înlocuiesc un cuvânt pe care bolnavul nu îl poate evoca (spre exemplu denumește creionul ca „ăla cu care se scrie”). Înțelegerea frazelor mai complicate nu este nici ea perfectă întotdeauna.

*Afazia Wernicke (senzorială, receptivă)* determină o tulburare severă a înțelegerii limbajului vorbit, însă pacientul păstrează un discurs fluent, marcat de numeroase greșeli gramaticale, de parafazii și *neologisme* (cuvinte noi, care nu există, dar care pentru bolnav au semnificație). Astfel este definită și *jargonafazia* (pacientul vorbește o limbă numai de el înțeleasă) care caracterizează afazia Wernicke. Denumirea obiectelor și repetiția sunt de obicei afectate. Această formă de afazie a mai fost numită *fluentă sau surditate verbală*.

<sup>73</sup> Imposibilitatea de a denumi obiecte se numește *anomie*.



Pe lângă limbajul vorbit, limbajul scris este afectat și el în mod obișnuit în afazii. Informațiile vizuale ajung din aria vizuală primară în cele secundare și apoi în cele de integrare, care decodifică simbolurile scrise (literele), acordându-le înțeles și integrându-le cu informațiile auditive. Astfel, în afazia Broca apare de obicei agrafia (incapacitatea de a scrie), iar în afazia Wernicke, *cecitatea verbală* sau *alexia* (incapacitatea de a citi prin nerecunoașterea cuvântului scris).

Importantă este și mențiunea că nu există afazie pur motorie sau pur senzorială, întotdeauna fiind vorba despre o afazie mixtă, predominant motorie sau senzorială. Pentru diagnosticul diferențial al afaziei trebuie excluse anartria, afonia și apraxia buco-linguală.

*Afazia de conducere* este cauzată de lezarea fasciculului arcuat sau a regiunii insulare. În acest caz bolnavii au afectare severă a repetiției (nu pot să repete cuvintele pronunțate de medicul examinator) și prezintă un limbaj spontan cu întreruperi de căutare a cuvintelor. Componenta receptivă a limbajului este numai ușor afectată.

Termenul de afazie transcorticală se referă la afectarea altor arii corticale în afară de Broca și Wernicke. *Afazia transcorticală senzorială* se produce prin afectarea zonei postero-inferioare a lobului temporal și apare clinic, pe lângă tulburarea de înțelegere, deficit de câmp vizual. *Afazia transcorticală motorie* se produce prin leziuni ale lobului frontal stâng, fără distrugerea ariei Broca, iar clinic este tipică *echolalia* (repetarea involuntară a cuvintelor auzite).

*Afazia anomică (amnestică)* este provocată de leziuni corticale temporoparietale sau de substanță albă corespunzătoare și se caracterizează prin imposibilitatea de a denumi obiecte, care însă sunt recunoscute.

*Afazia subcorticală* poate adopta orice tablou clinic dintre cele deja menționate, în funcție de structurile lezate (talamus, ganglioni bazali, capsula internă).

*Afazia globală* este o combinație a afaziilor de tip Broca, Wernicke și de conducere. Implică toate compartimentele limbajului, pacientul nu poate vorbi spontan, nu execută de obicei nici ordine simple date de către familie sau medicul examinator. Uneori pacienții înțeleg câteva cuvinte simple (de exemplu propriul nume). Perseverența (repetarea la nesfârșit a unui singur cuvânt) și neologismele apar frecvent. Repetiția cuvintelor la ordin este însă sever afectată; pacienții sunt anomici.



Limbaajul gestual și emoțional nu este afectat de regulă în afazii. Pacienții realizează conotațiile emoționale pozitive și negative, cum ar fi revederea unei persoane dragi sau tonul ridicat și agresiv al vocii cuiva.

*Alexii izolate* pot apărea în leziunile temporo-occipitale stângi. În această situație pacienții sunt capabili să recunoască literele individuale, dar nu pot citi. *Agrafii izolate* apar în afectarea lobulului parietal superior (aria 6 Brodmann).

**Etiologia afaziilor** este variată, cuprinzând accidentele vasculare cerebrale ischemice (teritoriul arterei cerebrale medii) sau hemoragice, traumatismele cranio-cerebrale, tumorile cerebrale (când deficitul poate apărea târziu, când tumora are deja dimensiuni mari, din cauza unei bune adaptabilități a țesutului cerebral), boli degenerative (demențe) sau inflamatorii-infecțioase (encefalite, infecție HIV/SIDA etc.). Nu există o proporționalitate directă între dimensiunile leziunii și intensitatea simptomelor.

**Praxia** reprezintă capacitatea de a elabora și executa acte motorii secvențiale pentru a atinge un scop. Pentru efectuarea actelor motorii este necesară percepția corectă a mediului înconjurător și a schemei corporale, integrarea acestor informații prin prisma experiențelor anterioare, cât și motivația pentru actul motor respectiv. Aria corticală responsabilă pentru praxie se găsește în lobulul parietal inferior, în vecinătatea răspântiei parieto-occipitale a emisferului dominant. Aceasta este conectată cu regiunile corticale premotorii și motorii din ambele emisfere.

*Apraxia* se definește ca incapacitatea de a executa un act motor în absența deficitelor motorii, de sensibilitate sau de limbaj și în condițiile păstrării stării de conștiență și absența tulburărilor psihice majore. Diagnosticul apraxiei se pune dând pacienților ordine intranzitive (nu utilizează obiecte, ci doar descriu și mimează utilizarea acestora) și tranzitive (utilizează obiecte). *Apraxia ideatorie constă* în imposibilitatea de elaborare a programului motor, pe care nu îl pot imagina, nu îl pot descrie sau mima examinatorului. Pacientul nu poate mima spre exemplu cum se dă un telefon sau cum se mănâncă. La gesturile tranzitive acest tip de apraxie se agravează. Leziunea responsabilă se află în vecinătatea răspântiei parieto-occipitale. *Apraxia ideomotorie* se caracterizează prin elaborarea unui program motor imperfect. Pacientul poate elabora și evoca programul motor și îl poate mima în general, dar cu greșeli. La gesturile tranzitive, acest tip de apraxie se ameliorează. Leziunile responsabile afectează fibrele care conectează aria praxiei cu ariile



motorii, aria vizuală sau a limbajului ori sunt afectate fibrele care conectează cele două emisfere (leziunea corpului calos cu sindrom de disconecție). Există și forme particulare de apraxie, cum sunt *apraxia oro-linguală* (cauzate de leziunea girusului supramarginal stâng sau a cortexului motor de asociație stâng), *apraxia construcțională* și *apraxia de îmbrăcare* (ambele determinate de leziuni parietale).

Cel mai adesea apraxia însoțește afazia. Tulburări apraxice izolate pot apărea totuși în accidente vasculare cerebrale de mai mici dimensiuni, în vasculitele cerebrale, în diabetul zaharat, în afecțiuni neurodegenerative sau procese tumorale.

*Agnozia* este un sindrom cortical și reprezintă tulburarea de recunoaștere senzorială în condițiile conservării percepției și atenției. Există agnozie tactilă (*astereognozia*), vizuală (*cecitate corticală*), auditivă (*surditate corticală*), corporală (*asomatognozia*). *Anozognozia* reprezintă simptomul în care pacienții neagă prezența deficitului sau a bolii, iar *anozodiaforia* este o tulburare disforică în care bolnavii au o stare de bine nemotivată (ambele sunt rezultatul unei leziuni a lobului parietal non-dominant). Lezarea lobului parietal dominant duce la instalarea *sindromului Gerstmann*, caracterizat prin *agnozie digitală* (incapacitatea de a identifica și denumi degetele mâinii), dezorientare dreapta-stânga, *acalculie* (incapacitatea de a face calcule aritmetice) și *agrafie*.



---

# NEUROPATII PERIFERICE

**P**atologia sistemului nervos periferic cuprinde afecțiuni cu lezarea pericarionilor (*neuronopatii*) sau cu lezarea axonilor, la nivelul nervilor periferici (*neuropatii periferice*). La rândul lor, neuropatiile pot fi, din punctul de vedere al substratului morfologic afectat, *mielinopatii* sau *axonopatii*. În cazul în care este afectat un singur traiect nervos, avem de a face cu o *mononeuropatie*, în timp ce atunci când suferă mai multe tracturi nervoase (în general simetric), cu o *polineuropatie*. Polineuropatiile generează simptome senzitive, motorii și vegetative cu distribuție distală și simetrică. Radiculopatiile (afectarea rădăcinilor nervoase) pot fi monoradiculopatii sau poliradiculopatii. În poliradiculopatii deficitul motor este proximal, manevrele de elongație și manevrele care cresc presiunea LCR (de exemplu tusea) produc durere. Procesul inflamator de la nivelul rădăcinilor se poate reflecta și asupra biochimiei LCR, generând hiperproteinoză și uneori apariția de elemente nucleate.

În funcție de componenta afectată, neuropatiile pot fi senzitive, motorii, vegetative, mixte. În *neuronopatia senzitivă* sunt afectate celulele senzitive din ganglionul spinal, cu distribuție largă a deficitului: proximal și distal, la nivelul trunchiului și al feței. În *neuronopatia motorie* este afectat neuronul motor de la nivelul cornului anterior al măduvei spinării. Aceasta se reflectă clinic prin deficit motor, amiotrofii, fasciculații, asimetric, distal și proximal. Un exemplu de neuronopatie motorie este scleroza laterală amiotrofică.

## Poliradiculonevrita Guillain-Barré

Această afecțiune este un prototip al polineuropatiilor acute monofazice. Mecanismul patogenetic este autoimun, inflamator. Poliradiculonevrita Guillain-Barré este considerată un sindrom, întrucât cuprinde mai multe variante, în funcție de gradul de afectare



axonală sau mielinică, a fibrelor senzitive și/sau motorii și în funcție de antigenele împotriva cărora sunt direcționați autoanticorpii. Formele de sindrom Guillain-Barré sunt:

1. Poliradiculonevrita demielinizantă inflamatorie acută (cea mai frecventă în Europa și America de Nord);
2. Neuropatia axonală motorie și senzitivă acută;
3. Neuropatia axonală motorie acută;
4. Sindromul Miller-Fisher (oftalmoplegie, diplopie, ataxie, areflexie).

În forma cea mai frecventă de boală, simptomatologia este predominant motorie, dar și senzitivă și vegetativă. Evoluția se face cu instalarea deficitelor neurologice în câteva ore, până la câteva zile.

Din punct de vedere patogenetic, din conflictul autoimun la nivelul rădăcinilor nervilor spinali rezultă demielinizări. Răspunsul imun este adesea declanșat în urma unei infecții virale sau a unei imunizări. Uneori apare o boală diareică acută, care precede simptomele neurologice cu 2-3 săptămâni. În forma obișnuită sunt afectate teaca de mielină a nervilor periferici și celulele Schwann, dar există și boli pur axonale (acestea au letalitate crescută și lasă sechele importante), care se asociază mai frecvent cu boala diareică acută și în care se identifică anticorpi anti-campilobacter jejuni.

**Clinic,** antecedentele infecțioase specifice au loc cu 2-3 săptămâni înaintea debutului afecțiunii neurologice, care se caracterizează prin deficit motor, de obicei mai întâi la membrele inferioare (pacienții acuză mers dificil), care evoluează progresiv spre membrele superioare și musculatura intercostală, musculatura bulbară (disfagie, disartrie, disfonie, tulburări respiratorii), musculatura latero-cervicală și cea oculomotorie. Uneori, evoluția ascendentă are loc în câteva ore, putându-se ajunge la insuficiență respiratorie, care necesită intubare oro-traheală de urgență. Deficitul motor este distribuit și distal și proximal. Inițial poate apărea o durere musculară accentuată la elongație și la manevrele care cresc presiunea LCR, cât și hipoestezie, mai ales distal, la nivelul membrelor. De asemenea, apar și tulburări de sensibilitate profundă (proprioceptivă), cu instalarea ataxiei. Un semn patognomonic îl reprezintă diminuarea și abolirea reflexelor osteo-tendinoase. Dintre celelalte semne de sindrom de neuron motor periferic, amiotrofiile apar rar și tardiv. Tulburările vegetative pot apărea precoce și pot afecta prognosticul vital (hipotensiune arterială, tulburări de ritm cardiac, vasomotorii, gastro-intestinale).



**Diagnosticul.** Sindromul Guillain-Barré poate apărea la orice vârstă. La circa 5-7 zile de la instalarea deficitului motor, puncția lombară evidențiază modificările biochimice tipice (patognomonice) ale LCR: proteinorahie crescută fără pleiocitoză (*disociație albumino-citologică*). O excepție de la această regulă fac pacienții infectați cu HIV, de obicei în stadiul de SIDA. Examenul electrofiziologic efectuat la câteva zile de la debutul clinic, pune în evidență latența motorie distală crescută, scăderea vitezei de conducere (provocată de demielinizare) și creșterea latenței sau abolirea undei F (care reflectă calitatea conducerii proximale, la nivelul rădăcinilor nervilor spinali). Se poate ajunge până la un bloc complet de conducere proximal sau distal. Examenul cu ac nu arată în primele zile denervarea (cu excepția formelor axonale de boală).

*Forme particulare de boală sunt:*

- forma cu deficit motor limitat la musculatura faringo-cervico-brahială (clinic, pacienții prezintă disfonie, disfagie, tonalitatea vocii modificată, mobilizarea greoaie a capului și a membrelor superioare, apar insuficiența respiratorie și sindromul de aspirație);
- forma Miller-Fischer (oftalmoplegie cu limitarea sau abolirea mișcării globilor oculari, ataxie, areflexie), care este greu de diferențiat de patologia trunchiului cerebral;
- forma cu diplegie facială (o paralizie periferică a nervului facial, care se simetrizează în câteva zile);
- forma cu afectare bilaterală de nerv abducens însoțită sau nu de pareză de nerv facial.

**Tratamentul** poliradiculonevritei acute constă în:

- internare în spital, eventual în secția de terapie intensivă, cu monitorizare cardio-respiratorie și, dacă este cazul, cu ventilație mecanică;
- prevenirea complicațiilor statului la pat (escare, pneumonii, infecții urinare etc.);
- plasmafereză, 5 ședințe efectuate precoce (scad sechelele, ameliorează simptomatologia respiratorie);
- administrarea de imunoglobuline intravenos 0,4 g/Kgc/zi timp de 5 zile (alternativă la plasmafereză, au reacții adverse scăzute);
- mișcare pasivă și activă care stimulează recuperarea motorie.

*Administrarea cortizonului nu aduce nici un beneficiu!*

**Evoluție, prognostic.** În condițiile diagnosticului precoce și ale unui tratament corect, 70% dintre cazuri recuperează complet



deficitul neurologic, restul rămânând cu sechele variate. Mortalitatea este de 3-5%, mai crescută în forma axonală a afecțiunii, la pacienții vârstnici cu patologie asociată, la cei cu deficit motor generalizat și la cei care prezintă scăderea precoce a vitezelor de conducere.

În cazul în care apar remisiuni, recăderi, este vorba despre o polineuropatie inflamatorie demielinizantă cronică (aceasta este sensibilă la corticoterapie, dar și la administrarea de imunoglobuline intravenos, la care răspund și cazuri nerresponsive la corticoterapie).

### Polineuropatia diabetică

Polineuropatia diabetică este o complicație frecventă a diabetului zaharat (în tipul II de diabet zaharat, peste 50% dintre pacienți au vitezele de conducere nervoasă scăzute și 15% au semne clinice).

#### *Forme clinice*

1. *Forma cu afectare de nervi cranieni*; în ordinea frecvenței, sunt nervii oculomotor comun, abducens și facial. În oftalmoplegia diabetică, pupila e conservată pentru că fibrele parasimpatice sunt dispuse excentric la nivelul tractului nervului oculomotor comun. În diabetul zaharat apare infarctul fibrelor nervoase centrale cu afectarea mușchilor extrinseci ai globului ocular. Pareza de oculomotor comun poate fi primul semn clinic la un diabetic.
2. *Mononeuropatia* în orice teritoriu; frecvent sunt afectați nervii ulnar și radial, crural și sciatic popliteu extern. Aceste două forme pot fi acute sau subacute și se însoțesc de durere la nivelul traiectului nervos.
3. *Mononeuropatia multiplex* afectează predominant centura pelvină, asimetric, însoțindu-se de amiotrofie precoce, abolirea reflexelor rotuliene; e foarte dureroasă și evoluează subacut.
4. *Forma simetrică și proximală* este cronică, senzitivo-motorie, afectează centurile scapulară și pelvină, este nedureroasă. Caracterizează în general forme avansate de diabet zaharat.
5. *Forma pur senzitivă distală* are o evoluție simetrică și cronică. Pacientul relatează că „îi ard mâinile și picioarele”. Este de două tipuri: a) cu afectarea fibrelor scurte, superficiale, subțiri, senzitive (determină durere, parestezii, hipoestezii distal și simetric, cu creșterea pragului la care sunt detectați



stimulii nociceptivi<sup>74</sup>) și b) cu afectarea fibrelor nervoase groase, care sunt responsabile de sensibilitatea profundă (determină ataxie senzitivă similară celei din sifilis, numindu-se, de aceea, pseudotabes diabetic).

6. *Forma exclusiv vegetativă* este frecventă mai ales la debutul diabetului, manifestându-se prin hipotensiune ortostatică, alură ventriculară fixă nereactivă la efort; la acești pacienți poate apărea infarctul miocardic silențios. Alte manifestări posibile sunt constipația, gastropareza, tulburările de micțiune, tulburările de dinamică sexuală, hipersudorația și anhidroza.

7. *Radicalopatia toracoabdominală dureroasă* mimează abdomenul acut și se caracterizează prin tulburări de sensibilitate la nivelul dermatomului respectiv.

### Clasificarea polineuropatiilor

1. *Acute* – sunt predominant motorii. Exemple: sindromul Guillain-Barré, polineuropatia difterică, polineuropatia porfirinică, polineuropatia asociată neuroinfecțiilor (cu HIV, virus citomegalic, virus Epstein-Barr, Borellia burgdorferi) sau bolilor critice – în cazul ventilației mecanice prelungite și la politarăți.
2. *Subacute* – sunt în general mixte (senzitivo-motorii). Etiologia acestora este:
  - carențială – deficit de tiamină (polineuropatia alcoolică);
  - deficit de vitamină B12 (prin malabsorbție);
  - medicamentoasă (hidrazida, cloramfenicolul, amiodarona, fenitoina, citostatice);
  - toxică (plumb, arsen, hidrocarburi); excepție fac sărurile de taliiu și triortocrezil-fosfatul, care determină o polineuropatie de tip Guillan-Barré (inflamatorie acută).
3. *Multiplex* – complică diabetul zaharat, vasculitele autoimune, sarcoidoza, sindromul Sjögren, ischemia periferică cronică.
4. *Cronice* (cu durată de luni, ani) – sunt mixte (senzitivo-motorii). Pe lângă polineuropatia inflamatorie demielinizantă cronică (CIDP), care este o entitate clinică separată, apar ca o complicație în:
  - diabetul zaharat;

<sup>74</sup> Ionescu-Tîrgoviște et al, 1987.



- colagenoze;
  - disproteinemii;
  - afecțiuni maligne, ca sindroame paraneoplazice (cancer de sân, ovar, pulmonar cu celule mici);
  - hipotiroidism;
  - lepră.
5. *Genetice* – cea mai frecventă este polineuropatia Charcot-Marie-Tooth (atrofia peronieră neurogenă), cu variante în funcție de gena mutantă (sunt peste 10 tipuri cunoscute astăzi). Tot din această categorie face parte polineuropatia cu predispoziție la paralizii de compresiune (întâlnită în porfirie, amiloidoză primară, a $\beta$ -lipoproteinemia).

Tipul de miopatie	Atacul	Detalii
Gonoree	Gonoree musculară	Dacă se prezintă în formă musculară, apare ca dăruț difuză (în 2/3 cazuri) sau în formă de sindrom de Duchenne (în 1/3 cazuri)
Lepra	Lepra concentrică	Formă musculară Boli musculare, lepra
Alcool	Alcool metabolic	Prezintă în formă musculară Atacul este generalizat
Diabet	Diabet metabolic	Atacul este generalizat conține din componenta canalor de ioni și sudorilor
Dozândite	Alcool glucosid	Alcool glucosid Ameliorare stăruie (concentrică)
Infecțioase	Infecțioase infecțioase	Infecțioase infecțioase Infecțioase infecțioase
Intoxicații	Intoxicații intoxicații	Intoxicații intoxicații Intoxicații intoxicații
Imunologice	Imunologice imunologice	Imunologice imunologice Imunologice imunologice

Din punct de vedere clinic, trebuie să se gândească la o boală musculară numai dacă simptomele apar în mod selectiv și progresiv la nivelul mușchilor, simțic la nivelul membrilor, cel mai



# MIOPATIILE

**M**iopatiile sau bolile musculare sunt diverse din punct de vedere etiologic și se clasifică în ereditare și dobândite. În tabelul 3 sunt prezentate bolile musculare cele mai frecvente. Miastenia gravis este încadrată separat, întrucât nu este propriu-zis o miopatie, ci o afecțiune a plăcii neuromusculare.

Tabelul 3. Afecțiunile musculare cele mai frecvente

Tipuri de miopatii	Afecțiuni	Detalii
<b>Genetice</b>	Distrofiile musculare	Defect primar al fibrelor musculare care se distrug progresiv (boala Steinert, distrofia Duchenne, distrofia Becker)
	Miopatiile congenitale	Anomalie de dezvoltare/maturare a fibrelor musculare
	Miopatiile metabolice	Boli mitocondriale, lipidoze, glicogenoze
	Canalopatiile	Mutații ale genelor care codifică proteine din componența canalelor ionice ale sarcolemei (miotonia congenitală Thomsen, paraliziiile periodice)
<b>Dobândite</b>	Miopatii toxice și medicamentoase	Alcool, toluen Amiodaronă, statine, corticosteroizi, omeprazol, zidovudină etc.
	Miopatii inflamatorii	Polimiozita, dermatomiozita, miozita cu incluzii – o parte sunt sindroame paraneoplazice. Sarcoidoza.
	Miopatii infecțioase	De cauză autoimună. Agenți infecțioși: HIV, HTLV-1, virusul Ebstein Barr, virusul citomegalic, Trichinella spiralis
	Miopatii endocrine	Afecțiuni ale tiroidei, paratiroidelor, suprarenalelor

Din punct de vedere **clinic**, trebuie să ne gândim la o boală musculară mai ales atunci când pacientul acuză scăderea progresivă a forței musculare, simetric, la nivelul membrilor, cel mai



adesea prinzând centurile și grupele musculare proximale, și care nu prezintă fasciculații, modificări ale reflexelor osteotendinoase sau afectarea sensibilității. Crampele musculare pot fi uneori prezente. Fatigabilitatea exagerată, mersul legănat și uneori durerea la nivelul maselor musculare se pot asocia tabloului clinic. Amiotrofiile nu sunt întotdeauna prezente în miopatii, uneori apărând chiar hipertrofii sau pseudohipertrofii musculare. În schimb, *reacția idiomusculară*<sup>75</sup> este afectată. La palpare, grupele musculare pot da senzația de „împăstare”. La anamneză și examenul neurologic obiectiv trebuie insistat și asupra grupelor musculare faciale, oculomotorii și bulbare, întrucât se pot pune în evidență afectarea mimicii, diplopia, strabismul sau afectarea masticației. Controlul diametrului pupilar nu este însă niciodată afectat. Cardiomiopatia se poate asocia și ea în unele cazuri, de aceea investigarea funcției cardiace este indicată. Miopatiile care debutează în copilărie antrenează anomalii de dezvoltare adesea evidente la inspecția clinică.

Dintre **examele paraclinice**, cele mai importante informații sunt oferite de către *electromiogramă*, *biopsie musculară* și *teste genetice*. Nivelul seric de creatin-kinază (și eventual LDH) poate fi crescut, mai ales în miopatiile rapid progresive. Dozarea hormonilor tiroidieni poate demasca hipo- și hipertiroidia (ambele se pot complica cu miopatie), iar ionograma este de folos în diagnosticul canalopatiilor (spre exemplu paralizia periodică hipopotasemică).

*Examenul electric* al nervilor pune în evidență viteze de conducere motorii și senzitive normale. Distrugerea miofibrilelor și membranelor musculare duce la apariția așa-numitului traseu miogen, înregistrat la electromiografia cu ac, caracterizat prin potențiale de unitate motorie cu amplitudine scăzută, polifazice, cu interferență rapidă și de durată scăzută. Electromiograma este de folos și pentru diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni neurologice care pot genera un tablou clinic asemănător. Astfel se pot exclude polineuropatiile demielinizante inflamatorii cronice (CIDP), sindroamele miasteniforme și miastenia gravis.

*Biopsia musculară* joacă un rol esențial în diagnosticul miopatiilor. Alegerea mușchiului pentru biopsie se face evitând grupele neafectate (structura poate fi normală) și grupele extrem de afectate (modificările structurale pot fi atât de importante încât distorsiunea

<sup>75</sup> Reacția idiomusculară reprezintă contracția musculară determinată de percuția mecanică a mușchiului.



histologică să nu mai permită diagnosticul). Țesutul se fixează de obicei atât în formol, cât și la gheață, pentru a permite ulterior diferite tehnici de colorare și histochimie (hematoxilin-eozină, Gomori, colorații pentru lipide sau glicogen, adenozin-trifosfatază, distrofină, laminină). Uneori, din piesa de biopsie se efectuează și reacții biochimice diagnostice, se efectuează microscopie electronică sau analiză de mutații genetice.

*Testele genetice* constau în analiza mutațională ADN cu identificarea mutației genetice responsabile pentru apariția miopatiei. Rezultatele fals pozitive sunt extrem de rare însă cele fals negative sunt posibile, de aceea uneori este nevoie de repetarea investigației, chiar în laboratoare diferite.

## Distrofiile musculare

**Distrofiile musculare** sunt un grup heterogen de afecțiuni genetice, ereditare, caracterizate prin degenerarea fibrelor musculare și deficit motor cu evoluție progresivă. La nivelul maselor musculare se acumulează țesut conjunctiv și adipos, cu arii de necroză focală, iar fibrele musculare variază în grosime. Pentru diagnosticul acestui grup de miopatii este necesară biopsia musculară, urmată de examen histopatologic.

**Distrofia musculară Duchenne**<sup>76</sup> este cea mai frecventă dintre aceste boli; transmiterea ei genetică este recesivă și legată de cromozomul X și de aceea afectează predominant sexul masculin. Incidența sa este de 1/3.500 de nou-născuți de sex masculin.

*Manifestări clinice.* Debutează în copilărie, la vârsta de 3-5 ani, cu probleme de mers, dificultate la urcatul treptelor, căderi repetate. Deficitul motor este distribuit predominant proximal la membrele inferioare, copiii afectați nu se pot ridica din poziția de aplecare în față fără să se ajute cu mâinile (semnul Gowers). Apare o pseudohipertrofie gambieră cauzată de depozitele intramusculare de colagen (aspect herculean) însă forța musculară e diminuată. În plus, este ușor de sesizat un contrast față de grupele lojei anterioare a gambei, care se atrofiază. De aceea, în timp se observă căderea piciorului și tendința de a merge pe vârfuri, cu

<sup>76</sup> Neurologul francez Guillaume Benjamin Amand Duchenne (1806-1875) a fost un pionier al neuroelectrofiziologiei și electroterapiei. A descris în 1868 distrofia musculară, o contribuție importantă și simultană având și doctorul englez Edward Meryon care a realizat prima descriere histopatologică a fibrelor musculare afectate.



scurtarea caracteristică a tendonului lui Ahile. În fazele avansate ajunge să fie afectată și musculatura membrelor superioare și toracică. Aproximativ o treime dintre pacienți prezintă și o diminuare evidentă a performanțelor intelectuale. Cardiomiopatia este prezentă în majoritatea cazurilor și se poate complica cu aritmii și insuficiență cardiacă.

*Evoluție, prognostic.* Autonomia mersului este pierdută în jurul vârstei de 10 ani. La vârsta de 12 ani toți pacienții sunt imobilizați în scaunul cu roțile, iar decesul survine în majoritatea cazurilor până la 20 de ani, prin complicațiile imobilizării.

*Defectul genetic.* Gena a cărei mutație este responsabilă pentru degenerarea fibrelor musculare a fost identificată cu ajutorul markerilor ADN cromozom-specifici pe brațul scurt al cromozomului X<sup>77</sup>. Mutațiile sunt în 70% dintre cazuri deleții sau duplicări. Proteina codificată de aceasta a fost denumită *distrofina*, intră în constituția citocheletului și este localizată la periferia fibrelor musculare, în contact cu sarcolema. Mutația genei se însoțește cu pierderea funcției proteinei, întrucât inhibă procesul de transcripție, ceea ce face ca proteina să nu se mai exprime. Se crede că absența distrofinei destabilizează complexe proteice cu care este asociată în mod normal, producând instabilitatea sarcolemei și declanșarea necrozei fibrelor musculare. Diagnosticul este tranșat prin biopsie musculară, metodele imunohistochimice evidențiind lipsa proteinei din spațiul perisarcolemal. Diagnosticul prenatal este posibil și important de efectuat. Acesta se face prin analiză mutațională fie a celulelor trofoblastului în săptămâna a 9-a, fie a amniocitelor în săptămâna a 12-a.

*Diagnosticul* se pune pe baza aspectului clinic caracteristic, examenului electromiografic, biopsiei musculare și analizei genetice. În plus, enzimele musculare (mai cu seamă creatin-kinaza) sunt constant crescute. Boala nu beneficiază de tratament, terapia genică fiind în stadii experimentale.

**Distrofia musculară Becker**<sup>78</sup> are o incidență de 10 ori mai mică față de varianta Duchenne. Defectul genetic este tot la nivelul distrofinei, care în acest caz este exprimată, însă în cantități reduse<sup>79</sup>. Imunohistochimia pune în evidență o distribuție variabilă a

<sup>77</sup> Murray et al, 1982.

<sup>78</sup> Descrisă în anul 1955 de către geneticianul german Peter Emil Becker (1908-2000).

<sup>79</sup> O situație similară se întâlnește în extrem de rarele cazuri în care femeile purtătoare ale mutației dezvoltă semnele bolii.



cantităților de distrofină, atât de la o fibră musculară la alta, cât și în cadrul aceleiași fibre. Debutul este în acest caz mai tardiv, în adolescență, simptomele sunt similare, dar mai blânde, pierderea autonomiei mersului are loc după 25 de ani, iar bolnavii supraviețuiesc până în decada a patra sau chiar mai mult. Afectarea cardiacă apare mai rar însă când apare este la fel de severă.

Fiii celor cu maladie Becker nu sunt purtători ai mutației, însă toate fiicele sunt. Pentru acestea, sfatul genetic și testele de diagnostic perinatal sunt importante, întrucât fiii lor pot dezvolta distrofie de tip Duchenne.

**Distrofia miotonică Steinert<sup>80</sup>** este o boală cu transmitere autosomal dominantă, gena responsabilă (DMPK) fiind localizată pe cromozomul 19 și fiind caracterizată de o expansiune trinucleotidică instabilă (CTG). La indivizii normali, această repetiție apare de mai puțin de 37 de ori, în timp ce la persoanele afectate de mai mult de 50 de ori<sup>81</sup>. Această repetiție se soldează cu sechestrarea intranucleară a ARN mutant și o tulburare generală a metabolismului intracelular al ARN, care pare să fie răspunzătoare de apariția simptomelor.

Prevalența distrofiei miotonice este de 5/100.000 de locuitori, fiind a doua ca frecvență după distrofia Duchenne, iar severitatea afecțiunii este foarte variabilă, de la forme asimptomatice, până la forme congenitale cu prognostic foarte sever. Această severitate se intensifică de la o generație la alta, odată cu creșterea numărului de repetiții trinucleotidice, fenomen cunoscut sub numele de *anticipație*.

*Forma comună* debutează în decada a treia sau a patra și asociază deficit muscular, amiotrofii, fenomen miotonic și manifestări sistemice. Afectarea musculară este distribuită predominant facial, cervical și în segmentele distale ale extremităților. În semiologie se menționează că acești pacienți au o „figură adormită”. *Fenomenul miotonic* care apare la nivelul mâinilor constă într-o întârziere de relaxare musculară. Dacă nu este evident, acest fenomen poate fi produs prin percuția cu ciocănelul de reflexe a eminenței tenare. Contractia musculară prelungită nu se însoțește de durere, astfel încât pacienții nu evocă întotdeauna deficitul pe parcursul anamnezei. La electromiografie, electrodul cu ac înregistrează așa-numitele *salve (rafale) miotonice*. Manifestările

<sup>80</sup> Descrisă de către doctorul german Hans Gustav Wilhelm Steinert, în 1909 și relativ în același timp de către Curschmann, Batten și Gibb.

<sup>81</sup> S-au descris cazuri cu 2.000 de repetiții CTG.



clinice extramusculare constau în cataracte bilaterale și calviție precoce și extinsă. Mai pot apărea tulburări de personalitate, disfuncții metabolic-endocrine (diabet zaharat de tip II, hipogonadism), tulburări de conducere și de ritm cardiac, surditate.

*Forma congenitală* se caracterizează prin deficit motor generalizat, mai pronunțat la nivelul feței, împreună cu retard locomotor și mental. Un criteriu obligatoriu de diagnostic al acestei forme este diagnosticarea mamei cu distrofia miotonică, indiferent de gradul de severitate (această formă nu se transmite decât pe linie maternă). În acest caz, nou-născutul prezintă o hipotonie marcată<sup>82</sup>, cu deficit motor flasc generalizat, cu afectarea reflexelor de hrănire (supt, deglutiție) și uneori cu detresă respiratorie severă. Fenomenul miotonic nu este prezent de la naștere. Un sfert dintre acești copii decedează.

*Tratament.* Nu există tratament specific pentru distrofia miotonică. Pentru rarele forme clinice în care mitonia este severă și deranjantă se poate prescrie fenitoină sau mexitil, cu avizul cardiologului. Cataractele pot beneficia de intervenție oftalmologică.

### Miopatiile inflamatorii idiopatice (miozite)

Acest grup reunește trei afecțiuni care au în comun un răspuns imunitar anormal îndreptat împotriva mușchiului striat, însoțit de inflamație. Manifestările clinice, elementele histopatologice caracteristice puse în evidență în urma biopsiei musculare și markerii imuni individualizează fiecare afecțiune. Apar la orice vârstă, însă la copii este mai frecventă dermatomiozita. Incidența miopatiilor inflamatorii în Europa și SUA este de aproximativ 1/100.000 locuitori/an și rata de mortalitate este de 20% la cinci ani de la debut.

*Dermatomiozita* și *polimiozita* prezintă trăsături comune: clinic apare un deficit motor simetric, predominant proximal, care se dezvoltă pe parcursul săptămânilor sau lunilor, care răspunde la tratamentul cu corticosteroizi și ambele se asociază cu o gamă largă de afecțiuni maligne, ca sindroame neoplazice. Prognosticul lor este nefavorabil dacă există carcinom asociat, dacă afectează persoane în vârstă sau cardiopate. Deși clasificată printre miopatiile inflamatorii, *miozita cu corpi de incluzie* se caracterizează printr-un

<sup>82</sup> În engleză, acest tip de copil este denumit „the floppy infant”. Copilul nu poate susține capul și nu poate adopta poziția șezut. Când copilul este ținut de mâini, capul cade pe spate.



proces inflamator minim și greu de pus în evidență. Este cea mai frecventă boală din acest grup la pacienții de peste 50 de ani și, spre deosebire de dermatomiozită și polimiozită, prezintă clinic deficit motor distal.

**Dermatomiozita** este o boală a capilarelor de la nivelul mușchilor (vase endomisiale) și din derm, mediată de imunitatea umorală și de atacul complementului. Apare de obicei la adulți, dar uneori și la copiii între 5 și 15 ani.

*Manifestările clinice* se exprimă la nivelul tegumentelor și mușchilor. Cele *cutanate* sunt eritemul cu edem la nivelul feței (periorbital), gâtului și umerilor, plăcile eritematoase în bandă la nivelul suprafețelor de extensie a mâinilor, degetelor, coatelor (papule Gottron), eritemul periunghial dureros (semnul manichiurii). Semnele *musculare* constau în instalarea progresivă, subacută, a unui deficit proximal la nivelul membrului (mușchii cvadriiceps, deltoid), uneori și cervical, cu tulburare de deglutiție fără dizartrie. Mialgii nu apar decât în 30% dintre cazuri. Uneori sunt prezente durerile articulare și fenomenul Raynaud. Pacienții se plâng de obicei de dificultate la urcarea și coborârea treptelor, la ridicarea din poziția șezândă, la menținerea poziției capului. Uneori se asociază și manifestări cardiace (aritmii, insuficiență cardiacă) sau pulmonare (pneumonie interstițială sau de aspirație).

*Probe paraclinice și de laborator.* Sindromul inflamator biologic este moderat și este prezent numai în jumătate dintre cazuri în momentul diagnosticului. Creșterea enzimelor musculare (creatin-kinază, LDH, aldolaza) nu este obligatorie (apare în 80% dintre cazuri), fiind corelată cu intensitatea procesului de necroză musculară. Mioglobinuria, cât și leucocitoza, pot fi prezente. Factorul reumatoid se pozitivează în jumătate dintre cazuri, ca și anticorpul antinucleari nespecifici. Anticorpul antisintetază (JO1) sunt relativ specifici, dar nu sunt întotdeauna prezenți. Electromiografia demonstrează un traseu tipic de miopatie. Biopsia musculară pune în evidență infiltrate inflamatorii perivascularare, cu distribuție parcellară, vacuolizare ischemică și atrofie. Aceasta se efectuează de obicei din deltoid sau cvadriiceps, evitându-se mușchii supuși explorării electromiografice.

La adulți, mai ales după 40 de ani, trebuie întotdeauna căutată o boală malignă asociată. Pentru aceasta sunt necesare alte investigații, precum radiografia pulmonară, mamografia, ecografia pelvină, endoscopia gastro-intestinală superioară și inferioară. Cancerul se asociază în 20% dintre cazurile de dermatomiozită, iar semnele



clinice ale acesteia preced pe cele ale bolii maligne în 70% dintre cazuri.

*Tratamentul* constă în corticoterapie de lungă durată (1-2 ani). Se folosește prednisonul în doze de 0,5-2 mg/kgc; după rezoluția simptomatologiei tratamentul e întrerupe treptat. Bolnavul tratat evoluează adesea cu remisiuni și recăderi. Există și forme agresive și rapid invalidante. În schema de tratament mai pot fi folosite, în caz de evoluție nefavorabilă sub corticoterapie, imunosupresoarele (azatioprina – Imuran, doză de menținere 1-2 mg/kgc/zi) și imunoglobulinele administrate intravenos (2 g/kgc/zi, timp de 3-5 zile, cure lunare).

**Polimiozita** diferă patogenetic de dermatomiozită prin activarea, pe lângă inflamație, a unui mecanism celular citotoxic (prin histopatologie se demonstrează invazia infiltratului inflamator în fibrele musculare, nefiind restricționat numai la nivelul capilarelor endomisiale). Boala apare numai la adult și se manifestă clinic numai muscular. De asemenea, este prezentă în ceea ce a fost denumit „overlap syndrome“, alături de alte boli autoimune, cum sunt sclerodermia, lupusul sistemic eritematos, poliartrita reumatoidă, sindromul Sjögren, poliarterita nodoasă. Spre deosebire de dermatomiozită, mialgiile sunt adesea acuza care aduce pacienții la medic. Tratamentul este similar dermatomiozitei.

**Miozita cu corpi de incluzie** se caracterizează prin deficit motor distal (uneori asimetric) și atrofii musculare, care predomină la membrele inferioare, mai ales la nivelul flexorilor plantari și cvadriicepsului femural. Există atât forme sporadice, cât și forme ereditare de boală. Este mai frecventă la bărbați și instalarea simptomelor este mai lentă decât în cazul dermatomiozitei sau polimiozitei. În general apare o creștere a nivelului seric de creatininkinază, iar biopsia pune în evidență o vacuolizare a fibrelor musculare și infiltrat inflamator discret. La microscopie electronică se observă corpi de incluzie la nivelul acestor vacuole. Nu răspunde la corticoterapie, imunosupresoare și la nici un alt tratament cunoscut.



---

# SINDROAMELE MIASTENICE

## Miastenia gravis

**Miastenia gravis**<sup>83</sup> este o boală autoimună relativ rară care afectează receptorii nicotiniци postsinaptici de la nivelul plăcilor neuromusculare. Din cauza producției de anticorpi anti-receptor, numărul de receptori diminuează, în timp și acetilcolina eliberată în fanta sinaptică nu găsește receptori disponibili pe care să acționeze. Aceasta se traduce clinic prin deficit motor care se instalează progresiv odată cu activarea repetată a mușchilor și prin recăpătarea forței musculare după repaus. Prevalența în Europa și SUA este în jur de 20/100.000 de locuitori. Boala netratată avea o mortalitate de 50%, dar în prezent speranța de viață a miastenicilor este apropiată de cea a populației generale. Afecțiunea este mai frecventă la femei, raportul general femei/bărbați fiind de 3/2. Debutul are două vârfuri de frecvență: unul în decada a treia, care afectează mai mult femeile și în care este frecventă persistența timusului cu hiperplazie, și un al doilea în decadele a șasea și a șaptea care afectează mai mult bărbații și se asociază cu tumorigeneză timică (timoame).

**Fiziopatologie. Rolul autoanticorpilor.** Autoanticorpii circulanți de tip IgG alterează funcția receptorilor de acetilcolină, grăbesc turnoverul acestora și induc toxicitate mediată de complement îndreptată împotriva sarcolemei. Aceștia sunt detectați în 80-90% dintre pacienții cu miastenia gravis generalizată care nu au primit tratament imunosupresiv. Studii recente au arătat că un procent

---

<sup>83</sup> Prima descriere a miasteniei gravis datează din anul 1672 și aparține savantului englez Thomas Willis, al cărui nume este purtat de poligonul vascular anastomotic de la baza creierului. Denumirea de miastenia gravis a fost dată de către neurologul german Friedrich Jolly în 1895. Demonstrarea prezenței anticorpilor anti-receptor de acetilcolină în serul pacienților cu miastenie a apărut abia în anul 1976, prin studiul lui Lidstorm et al.



important dintre pacienții seronegativi pentru anticorpul anti-receptor de acetilcolină sintetizează alt tip de anticorpi, anti-kinază musculară specifică (anti-MuSK)<sup>84</sup>. MuSK este o proteină transmembranară asociată receptorilor de acetilcolină, cu roluri multiple în organizarea și menținerea sinapselor neuromusculare, printre care esențială este aglomerarea receptorilor la nivelul versantului post-sinaptic. Astfel dacă MuSK nu se activează, numărul de receptori disponibili scade<sup>85</sup>. În forma oculară a miasteniei gravis, numai 50% dintre pacienți sunt seropozitivi pentru anticorpul anti-receptor de acetilcolină, în schimb sunt mai numeroși cei cu anticorpi anti-MuSK.

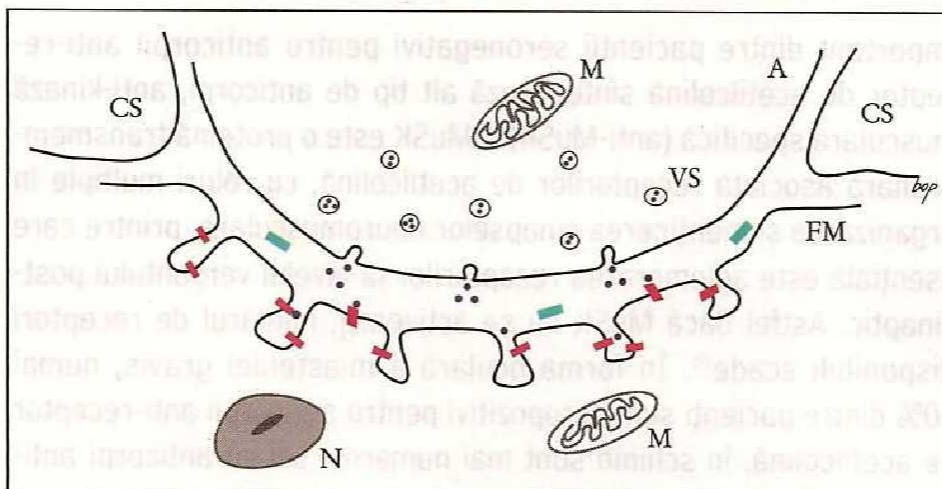
*Rolul timusului și al limfocitelor T.* Deși autoanticorpul sunt produși de către limfocitele B, și limfocitele T joacă un rol în patogenia bolii, în sângele periferic al pacienților putându-se identifica ambele tipuri de limfocitare sensibilizate la structura receptorilor de acetilcolină. Celulele T helper (CD4+) răspund la stimularea cu fragmente de receptor degradate enzimatic prin activare, declanșarea prezentării antigenului și proliferarea limfocitelor B prin intermediul citokinelor. La nivelul timusului se găsesc celule mioide (celule cu fenotip asemănător miocitelor), care exprimă receptori de acetilcolină și care se presupune că declanșează răspunsul imun anormal. O altă teorie susține că acesta ar putea fi declanșat de infecții cu virusuri ale căror antigene mimează structura receptorilor de acetilcolină, având loc o reacție imună încrucișată. La examinarea histopatologică, la 75% dintre pacienți se găsesc modificări ale timusului (fie hiperplazii, fie tumori). În figura 13 este schematizată placa motorie și sunt explicate modificările care apar în acest nivel în miastenia gravis.

**Manifestările clinice** constau în deficit motor fluctuant, declanșat de efortul muscular și care dispare după repaus, cu distribuție variabilă, afectând musculatura extrinsecă a globilor oculari, musculatura bulbară și a extremităților. De multe ori, primele semne sunt diplopia sau ptoza palpebrală, care pot fi asimetrice. În 15% dintre cazuri deficitul motor rămâne limitat la nivelul musculaturii extraoculare, ceea ce definește o formă clinică aparte, *miastenia*

<sup>84</sup> Hoch et al, 2001. MuSK provine de la „muscle specific kinase”. Studiul inițial al lui Koch a raportat prezența anticorpilor anti-MuSK la 66% dintre pacienții fără anticorpi anti-receptor de acetilcolină, însă studiile următoare au găsit procente mai reduse, între 4-47%.

<sup>85</sup> Această situație fiziopatologică este un exemplu elocvent al unei afecțiuni care poate fi produsă prin interferența cu proteine diferite care participă la funcționarea aceleiași structuri (în acest caz sinapsa neuromusculară). Și în cazul miopatiilor și al altor boli care sunt dincolo de scopul acestui manual, situația este similară.





**Figura 13.** Placa motorie – reprezentare schematică. Axonul (A) se află la nivelul plăcii motorii (sinapsei neuromusculare), în imediata vecinătate a sarcolemei (20-50 nm), celulele Schwann (CS) situându-se în afara sinapsei. În vecinătatea axolemei se găsesc veziculele sinaptice (VS) care conțin acetilcolină (în albastru), care sunt eliberate în fanta sinaptică cu consum de energie (furnizată de mitocondrii, M). Acetilcolina se cuplează cu receptorii de acetilcolină (în roșu), care se găsesc pe sarcolemă, care prezintă falduri la acest nivel. În vecinătatea sarcolemei, în fibrele musculare (FM) se găsesc numeroși nuclei (N) și mitocondrii. Cuplarea acetilcolinei cu receptorii duce, prin semnalizare intracelulară, la contracția fibrelor musculare. La nivelul sarcolemei și membranei bazale se găsește o enzimă, acetilcolinesteraza (în verde), care îndepărtează rapid moleculele de acetilcolină de la nivelul fantei sinaptice. În miastenie, autoanticorpii circulanți de tip IgG alterează funcția receptorilor de acetilcolină, grăbesc turnoverul acestora și induc toxicitate mediată de complement îndreptată împotriva sarcolemei, ceea ce duce la scăderea numărului de receptori disponibili și la epuizarea acestora după contracții musculare repetate.

*oculară.* În restul cazurilor, deficitul motor se extinde la centuri și extremități, definind *miastenia generalizată.*

Prin afectarea mușchilor bulbari apare dizartria, cu voce nazală, tulburarea de deglutiție și disfonia. Aproape întotdeauna apar tulburări de masticăție și mimică, adesea gura și ochii rămânând întredeschși. Afectarea mușchilor inspiratori atrage după sine dificultatea de a tuși și riscul aspirației lichidelor și alimentelor. Cu timpul, în formele generalizate, ridicarea din scaun, ortostațiunea și mersul devin dificile. Progresia deficitului motor în miastenie se face cranio-caudal: ocular, facial, bulbar, trunchi și centuri, membre. Se bănuiește că această ordine destul de strictă de afectare a diferitelor grupe musculare se explică prin densitățile diferite de receptori nicotinici în diferite zone (densitate mai mică în mușchii oculomotori, faciali și masticatori și mai mare în mușchii extremităților).

*Fatigabilitatea* este un element clinic cheie în recunoașterea afecțiunii. Severitatea simptomelor este mai mare în partea a doua a zilei sau după efortul fizic. La examenul neurologic aceasta poate



fi pusă în evidență cerând pacientului să efectueze anumite exerciții, cum ar fi să privească repetat în sus sau să efectueze ridicări de brațe sau genuflexiuni.

La examenul obiectiv, reflexele osteotendinoase sunt întotdeauna normale și nu există tulburări de sensibilitate.

S-a constatat o asociere semnificativă dintre alte boli și miastenia gravis. Pe lângă tumorile timusului, deja menționate, în această situație mai sunt afecțiunile tiroidei (gușa nodulară, hiper- sau hipotiroidia), poliartrita reumatoidă, pemfigusul, lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren, polimiozita și anemia Biermer.

*Evoluția clinică* a bolii netratate este variabilă, uneori cu agravare progresivă în câteva luni, alteori cu fluctuații. Exacerbări ale simptomatologiei pot fi declanșate de infecții, stres, căldură excesivă, menstră, sarcină, hipertiroidie, tulburări electrolitice și medicamente care interferă cu transmiterea neuromusculară (vezi tabelul 4).

Tabelul 4. Medicamente care pot exacerba simptomatologia miastenică

Clasa de medicamente	Exemple
Antihipertensive și antiaritmice	Betablocantele, blocantele de canale de calciu, chinidina, procainamida
Antibiotice	Aminoglicozidele, macrolidele, penicilinele, tetraciclinele
Antiepilepticele	Barbituricele, fenitoina
Psihoactive	Antidepresivele triciclice, haloperidolul, benzodiazepinele
Altele	Anestezia generală cu relaxanți musculari, magneziul, levotiroxina, ACTH, corticoizii (paradoxal, dozele mari la începutul tratamentului)

*Criza miastenică și criza colinergică.* Agravările survin mai frecvent în primul an de la debutul bolii și pot duce la așa-numitele *crize miastenice*, caracterizate prin insuficiență respiratorie, anxietate extremă, sindrom confuzional, ptoză palpebrală, midriază, dizartrie, disfagie, paloare și tahicardie. Tratamentul acestora constă în intubare oro-traheală, asistență ventilatorie, administrarea de anticolinesterazice, plasmafereză și, eventual, administrarea de imunoglobuline intravenos. Unul dintre factorii de confuzie în tratamentul miasteniei este că lipsa medicației, dar și excesul de medicație pot determina tablouri clinice asemănătoare. Astfel, supradozajul medicației declanșează *criza colinergică*, în care pacienții prezintă insuficiență respiratorie, uneori cu bronhospasm și



wheezing, cianoză, anxietate, diaforeză, agitație, disfagie, dizartrie, mioză, bradicardie, hipersalivație, incontinență urinară, fasciculații musculare, tenesme, diaree. Diametrul pupilar și frecvența cardiacă sunt semne care pot ajuta neurologul în estimarea statusului de stimulare colinergică, făcând astfel diferența între tipurile de crize<sup>86</sup>. Tratamentul crizei colinergice constă în suport ventilator și simptomatic (administrarea de bronhodilatatoare anticolinergice, atropină) și reducerea dozei de inhibitor de acetilcolinesterază.

**Clasificare.** Aparținând lui Osserman<sup>87</sup>, clasificarea clasică împarte miastenia gravis în patru grupe, în funcție de severitatea simptomatologiei. Tabelul 5 prezintă aceste grupe, împreună cu definiția lor.

Tabelul 5. Clasificarea Osserman a miasteniei gravis în funcție de severitate

Clasa	Frecvența	Descriere
<b>Clasa I</b>	15%	Miastenie care afectează strict musculatura oculară.
<b>Clasa IIa</b>	30%	Miastenie generalizată cu simptomatologie blândă, fără crize, responsabilă la tratament.
<b>Clasa IIb</b>	25%	Miastenie generalizată cu simptomatologie de intensitate moderată, afectare severă a musculaturii bulbare și a membrelor, dar fără crize; răspunsul la tratament este suboptimal.
<b>Clasa III</b>	15%	Miastenie acută fulminantă cu simptomatologie severă și progresie rapidă, cu insuficiență respiratorie și răspuns slab la medicație. Are incidență mare timomul. Mortalitatea este ridicată.
<b>Clasa IV</b>	10%	Miastenie tardivă severă, cu simptomatologie similară cu a clasei III, care rezultă însă din evoluția progresivă în cel puțin doi ani de la clasa I sau II.

În prezent, clasificarea cea mai folosită a afecțiunii este cea a Fundației Americane pentru Miastenia Gravis (Myasthenia Gravis Foundation of America Classification), redată în tabelul 6.

<sup>86</sup> Pentru a evoca stimularea colinergică din criza colinergică, în literatura de specialitate din limbă engleză se folosește uneori prescurtarea de sindrom SLUDGE, care provine de la: „salivation”, „lacrimation”, „urinary incontinence”, „diarrhea”, „GI upset and hypermotility”, „emesis”.

<sup>87</sup> Osserman, 1958.



Tabelul 6. Clasificare Fundației Americane pentru Miastenia Gravis în funcție de severitate

Clasa	Subclasa	Descriere
Clasa I	–	Miastenie care afectează strict <b>musculatura oculară</b>
Clasa II	IIa	Miastenie <b>generalizată</b> – formă <b>blândă</b> (cu sau fără afectare oculară, de orice severitate) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectează predominant musculatura membrilor sau axială (sau ambele), se poate caracteriza printr-o afectare mai redusă a musculaturii orofaringeale</li> <li>• Afectează predominant musculatura orofaringeală sau respiratorie (sau ambele), se poate caracteriza printr-o afectare mai redusă a musculaturii membrilor sau axiale (sau a ambelor)</li> </ul>
	IIb	
Clasa III	IIIa	Miastenie <b>generalizată</b> – formă <b>moderată</b> (cu sau fără afectare oculară, de orice severitate) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectează predominant musculatura membrilor sau axială (sau ambele), se poate caracteriza printr-o afectare mai redusă a musculaturii orofaringeale</li> <li>• Afectează predominant musculatura orofaringeală sau respiratorie (sau ambele), se poate caracteriza printr-o afectare mai redusă a musculaturii membrilor sau axiale (sau a ambelor)</li> </ul>
	IIIb	
Clasa IV	IVa	Miastenie <b>generalizată</b> – formă <b>severă</b> (cu sau fără afectare oculară, de orice severitate) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectează predominant musculatura membrilor sau axială (sau ambele), se poate caracteriza printr-o afectare mai redusă a musculaturii orofaringeale</li> <li>• Afectează predominant musculatura orofaringeală sau respiratorie (sau ambele), se poate caracteriza printr-o afectare mai redusă a musculaturii membrilor sau axiale (sau a ambelor), inclusiv pacienții care necesită tuburi pentru a se alimenta, fără asistență ventilatorie</li> </ul>
	IVb	
Clasa V	–	Pacienți care necesită intubație și asistare ventilatorie

**Diagnosticul** miasteniei gravis se bazează pe anamneza și examenul clinic descrise mai sus, cât și pe următoarele teste clinice, paraclinice și de laborator:

1. Testul cu *edrofoniu* (Tensilon, fiole de 1 ml, 10 mg/ml), care este un inhibitor de scurtă durată și cu acțiune rapidă al acetilcolinesterazei: rapid, după administrarea intravenoasă a unei fiole, în 1-5 minute, apare ameliorarea netă a deficitului motor (remiterea ptozei palpebrale, normalizarea



- oculomotricității, creșterea forței la nivelul membrelor). Testul pozitiv are sensibilitate diagnostică înaltă, de aproximativ 90%. Trebuie administrat cu grijă, treptat și în doze mici, la cardiaci. Reacțiile adverse care pot apărea sunt muscarinice (bradicardie, sincopă, mioză, greață, crampe abdominale, diaree) sau nicotinică (crampe și fasciculații musculare). În caz de reacții adverse severe (asistolă, sincopă) se poate administra atropină. Este de obicei primul test în evaluarea unui pacient suspectat de miastenie. Poate da rezultate fals pozitive în sindromul Eaton-Lambert (vezi în continuare). Pentru că în România nu se comercializează edrofoniu, noi folosim în clinică un test similar cu neostigmină (Miostin, fiole de 1 ml, 0,5 mg/ml). Aceasta se injectează intramuscular (o fiolă), ameliorarea simptomelor fiind evidentă în cazul testului pozitiv după 1-1 ½ ore de la injectare.
2. Dozarea titrului seric de *anticorpi* anti-receptori de acetilcolină are, așa cum s-a menționat, sensibilitate de 80-90% pentru detectarea miasteniei gravis generalizate. Dozarea anticorpilor anti-MuSK a început să intre în practica diagnostică obișnuită pentru pacienții seronegativi la prima determinare.
  3. *Electromiografia* demonstrează ca element patognomonic *decrementul* amplitudinii potențialului de acțiune muscular la stimulare repetitivă. Se stimulează seriat cu o frecvență de 3 Hz, de obicei după 5-6 stimulări apare scăderea amplitudinii, apoi cu menținerea unui platou. După administrarea de edrofoniu, decrementul dispare. Sensibilitatea examenului electric este de 80% pentru detectarea miasteniei generalizate și de 30% pentru detectarea miasteniei oculare. Examenul electromiografic de fibră musculară unică are o sensibilitate de peste 90% pentru ambele forme de miastenie.
  4. *Tomografia computerizată sau imageria prin rezonanță magnetică mediastinală* au rolul de a măsura dimensiunile timusului și de a aprecia raporturile acestuia cu organele din jur, modificările structurii timusului având impact asupra atitudinii terapeutice.
  5. *Probele ventilatorii*, eventual înainte și după administrarea de edrofoniu, au rolul de a identifica un eventual deficit la nivelul mușchilor inspiratori.



6. Evaluarea *funcției tiroidiene* e bine să urmeze diagnosticului de miastenie, întrucât frecvența asocierii tiroidopatiei este de 10% și aceasta poate agrava sindromul miastenic.

Miastenia gravis trebuie deosebită în cadrul **diagnosticului diferențial** de mai multe afecțiuni, dintre care sindromul miasteniform Eaton-Lambert, pareze izolate de nervi cranieni, varianta Miller-Fisher a poliradiculonevritei acute, tumori de fosă posterioară sau, uneori, chiar scleroza multiplă.

**Tratamentul** miasteniei gravis este medicamentos și chirurgical. Tratamentul începe cu *inhibitori de acilcolinesterază* per os, piridostigmină (Mestinon, comprimate de 60 mg), în doze de 120-600 mg/zi, în 3-6 prize, sau neostigmină (Miostin, comprimate de 15 mg), în doze de 75-300 mg/zi în 2-3 prize. Prin inhibiția acetilcolinesterazei, se reduce degradarea acetilcolinei și astfel se crește disponibilul de neurotransmițător la nivelul sinapselor, astfel că deficitul motor se ameliorează și toleranța la efort crește.

Dacă răspunsul clinic nu este satisfăcător, se adugă *corticoterapia*, care trebuie începută în doză mică, pentru a evita exacerbările care apar la jumătate dintre pacienți dacă se începe cu o doză mare. Doza inițială de prednison recomandată este de 10-20 mg/zi și se crește cu 10 mg pe săptămână, până la ameliorarea semnificativă a simptomatologiei. În continuare, se poate tenta din nou reducerea lentă a dozei sau un regim alternativ de administrare, pentru a evita complicațiile tratamentului cortizonic, care sunt redutabile pentru tratamentele de lungă durată (hipertensiune arterială, surplus ponderal, osteoporoză, ulcer gastro-duodenal, hiperglicemie, imunosupresie, episoade psihotice). Marea majoritate a pacienților beneficiază de pe urma corticoterapiei. Ameliorarea simptomatologiei începe la 2-4 săptămâni după debutul tratamentului și este maximă după aproximativ un an de tratament.

*Imunosupresoarele* au găsit un loc în schema de tratament a miasteniei cu scopul de a scuti pacienții, pe cât este posibil, de tratamente cortizonice cu doze mari sau de lungă durată. Dintre acestea, cele mai folosite sunt azatioprina (Imuran, tablete de 50 mg), în doză de 2,5 mg/kgc/zi și ciclosporina A (Sandimun, tablete de 25 și de 50 mg) în doză de 2,5 mg/kgc/zi, apoi cu reducere treptată. Inducerea efectului acestor medicamente durează mult, tratamentul trebuie suprapus inițial peste corticoterapie. Au reacții adverse importante, printre care apariția tumorilor maligne.

*Plasmafereza* se efectuează cu scopul de a înlătura excesul de autoanticorpi din circulația periferică. Aceasta produce ameliorări



rapide, dar tranzitorii ale simptomelor (de obicei 1-2 luni). Este indicată mai ales în criza miastenică și pentru pregătirea timectomiei.

*Imunoglobulinele* administrate intravenos sunt eficiente în miastenie printr-un mecanism care nu a fost demonstrat. Eficiența este similară cu aceea a plasmaferezei, având un preț mai mare, dar și avantajul că echipamentul sofisticat nu este necesar în acest caz. Au aceleași indicații ca și plasmafereza, iar doza este de 2 g/kg, repartizată în 5 zile (0,4 g/kgc/zi).

*Timectomia* are o indicație absolută în cazul timoamelor (10% dintre cazuri). Intervenția chirurgicală poate fi recomandată și celorlați pacienți cu formă generalizată și cu vârsta de maximum 60 de ani, având în vedere că aproximativ 80% dintre aceștia se ameliorează postoperator. Metoda toracoscopică, mai puțin invazivă, s-a dovedit la fel de eficientă ca și chirurgia deschisă, asigurând o rată de remisiune completă, stabilă, a simptomelor, de 60% la 6 ani postoperator<sup>88</sup>.

### Sindromul miastenic Eaton-Lambert

Acest sindrom este tot o *afecțiune autoimună* însă anticorpii specifici sunt direcționați împotriva *canalelor de calciu voltaj-dependente* de la nivelul versantului presinaptic al plăcii neuromusculare. Pentru a se declanșa exocitoza veziculelor sinaptice cu acetilcolină în fanta sinaptică este nevoie de depolarizarea membranei presinaptice, care se produce prin activarea canalelor de calciu voltaj-dependente. Din acest motiv, în sindromul Eaton-Lambert cantitatea de aceticolină disponibilă la nivelul plăcii motorii diminuează secundar alterării funcției acestor canale. Acest sindrom este asociat unei boli maligne în 50% dintre cazuri (de cele mai multe ori cancer bronho-pulmonar, mai ales tipul cu celule mici). În unele cazuri, simptomatologia neurologică debutează înaintea celei tumorale. Atunci când nu este asociat cancerului, se bănuiește că etiologia este primar autoimună.

*Manifestările clinice* cardinale sunt, ca și în miastenia gravis, fatigabilitatea și deficitul motor. Acesta este distribuit predominant la nivelul centurilor pelvine, ca în miopatii, dar poate afecta frecvent

<sup>88</sup> Rezultatele obținute într-un studiu efectuat în România, în Clinica de Chirurgie Generală a Spitalului Fundeni – Tomulescu et al, 2006.



și musculatura oculară și bulbară, generând ptoză palpebrală, diplopie sau disfagie. Spre deosebire de miastenie, deficitul motor se ameliorează în timpul exercițiului fizic, dar se agravează la scurt timp după aceea. Alte simptome sunt: diminuarea reflexelor osteotendinoase, paresteziile, astenia fizică, depresia, uscarea gurii și impotența la bărbați.

*Diagnosticul* este tranșat de obicei de către *electromiogramă*, care găsește o amplitudine diminuată a potențialului de acțiune muscular, aceasta crescând la stimularea electrică repetitivă de frecvență mare (se dublează cel puțin). Acest fenomen este denumit *increment* sau *facilitare* și diferențiază sindromul Eaton-Lambert de miastenia gravis. Titrul anticorpilor anti-canale de calciu este crescut la 90% dintre pacienți. Explorarea pulmonară atentă a acestor bolnavi este obligatorie (CT pulmonar și bronhoscopie, chiar în cazurile în care radiografia pulmonară este normală).

*Diagnosticul diferențial* trebuie făcut mai ales cu miastenia gravis, dar și cu polineuropatia inflamatorie cronică demielinizantă (CIDP) și miopatiile inflamatorii.

*Tratamentul* se face cu inhibitori de acetilcolinesterază și 3,4-diaminopiridină, care crește eliberarea de acetilcolină. Când e cazul, terapia cancerului (chimioterapia) poate ameliora simptomele. Imunosupresoarele, plasmafereza, imunoglobulinele intravenos și uneori chiar corticoterapia pot fi și ele utilizate, în funcție de starea pacientului.



---

# BOALA PARKINSON

**B**oala Parkinson<sup>89</sup> face parte, clasic, dintre afecțiunile sistemului motor<sup>90</sup>, deși în ultimii ani s-au adus dovezi importante că leziunile cerebrale caracteristice nu se limitează la structurile care generează și coordonează mișcările, iar semiologia acestei afecțiuni include și simptome non-motorii. Boala Parkinson rămâne însă invalidantă în primul rând pentru simptomele motorii pe care le determină și este, dintre afecțiunile neurodegenerative<sup>91</sup>, cel mai eficient tratată, grație cunoașterii amănunțite a fiziopatologiei ganglionilor bazali. Boala Parkinson este una dintre cele mai frecvente boli neurologice, incidența acesteia în Europa fiind probabil de aproximativ 16-19/100.000 de locuitori/an<sup>92</sup>. Altfel spus, aceasta afectează 1% din populația de peste 60 de ani. Debutul tipic se produce între 40 și 70 de ani, cu un vârf de frecvență în decada a șasea. Evoluția naturală se desfășoară pe o perioadă de 10-20 de ani, după care pacienții ajung la un grad de invaliditate major, fiind imobilizați la pat, iar decesul se produce printr-o complicație a decubitului prelungit. Rar, există și forme de boală cu debut precoce, uneori chiar înainte de 30 de ani, denumite

---

<sup>89</sup> Descrisă pentru prima dată de către doctorul englez James Parkinson, care a publicat monografia intitulată „An Essay on the Shaking Palsy”, în 1817, în urma observării a șase pacienți. Numele de boală Parkinson a fost stabilit de către Jean Martin Charcot, 60 de ani mai târziu.

<sup>90</sup> „Movement disorders” în limba engleză.

<sup>91</sup> Bolile neurodegenerative sunt afecțiuni idiopatice care se caracterizează printr-un proces de pierdere celulară (moarte celulară) care se desfășoară progresiv, în general în ani, cu leziuni neuropatologice definitorii și care afectează predominant anumite arii ale sistemului nervos. Pe lângă boala Parkinson, alte exemple sunt boala Alzheimer, scleroza laterală amiotrofică, boala Huntington, ataxia Friedreich.

<sup>92</sup> Conform unui studiu al Twelves et al, 2003. Nu există date certe raportate pentru România însă probabil incidența este asemănătoare cu aceea din restul Europei. Se poate estima că în România ar exista în jur de 70.000 de pacienți cu boală Parkinson (o prevalență de aproximativ 300/100.000 de locuitori).



juvenile, majoritatea caracterizându-se prin mutațiile unor gene cu rol în sistemul de turnover intracelular al proteinelor<sup>93</sup>.

Din punct de vedere al clasificării, este importantă diferențierea între boala Parkinson (uneori denumită și idiopatică) și *parkinsonism*. Parkinsonismul, la rândul său, poate fi atipic (sau așa-numitele sindroame parkinson plus) sau secundar. Parkinsonismele atipice sunt tot boli neurodegenerative, mult mai rare decât boala Parkinson, care includ în tabloul clinic un sindrom parkinsonian la care se mai adaugă și alte semne neurologice. Exemple în acest sens sunt *paralizia supranucleară progresivă* și *atrofia multisistemică*. Parkinsonismele secundare sunt sindroame parkinsoniene generate de alte etiologii (inflamatorie, vasculară, traumatică, tumorală, toxică).

### Fiziopatologia bolii Parkinson

În cadrul îmbătrânirii fiziologice a creierului, numărul global de neuroni de la nivel cerebral se reduce. Acest fenomen are loc și la nivelul substanței negre mezencefalice, care pierde neuroni dopaminergici. În boala Parkinson însă, rata pierderii de celule nigrale este mult mai mare față de situația fiziologică, mecanismele patogenice ale bolii țintind cu predilecție acest fenotip neuronal. Afecțiunea rămâne multă vreme în fază subclinică (ani) până când numărul de neuroni din substanța neagră ajunge la circa 20% și cantitatea de dopamină din striat scade la jumătate față de normal<sup>94</sup>. Leziunile neuropatologice caracteristice pentru boala Parkinson sunt incluziuni intracitoplasmice eozinofile care se numesc corpi Lewy și care reprezintă agregate de proteine modificate, nefuncționale, care nu mai pot fi epurate. Dintre aceste proteine, cea mai abundentă este  $\alpha$ -sinucleina<sup>95</sup>, proteină exprimată în can-

<sup>93</sup> Pe scurt, proteinele care au suferit alterări suficient de importante încât să le afecteze structura sunt marcate de către molecule de ubiquitină, care la rândul lor sunt recunoscute de către proteazom. Proteazomul este un ansamblu molecular citosolic care lizează aceste proteine până la aminoacizii constituenți, aceștia fiind refolosiți la sinteza proteică la nivelul reticulului endoplasmic rugos.

<sup>94</sup> În mod logic, cantitatea de dopamină eliberată în striat de către proiecțiile nigro-striate ar trebui să fie direct proporțională cu numărul de neuroni dopaminergici. În general, așa se și întâmplă, însă în condițiile unei pierderi progresive de celule nigrale, se produce un fenomen compensator cu creșterea cantității de dopamină sintetizate și eliberate de neuronii restanți.

<sup>95</sup> Corpi Lewy și neurite Lewy se găsesc nu numai în boala Parkinson, ci și în alte afecțiuni neurodegenerative, cum sunt atrofia multisistemică și demența cu corpi Lewy. Aceste afecțiuni se mai numesc sinucleinopatii.



tități mari de către neuroni, localizată predominant în terminațiile presinaptice, care se presupune că are roluri în plasticitatea sinaptică și în modularea neurotransmisiei dopaminergice. Mai mult, s-au descris cazuri de boala Parkinson precoce, în familii care prezentau mutații ale genei care codifică a-sinucleina<sup>96</sup>. Rar, există însă și cazuri de boală Parkinson în care la examenul neuropatologic nu se găsesc corpi Lewy.

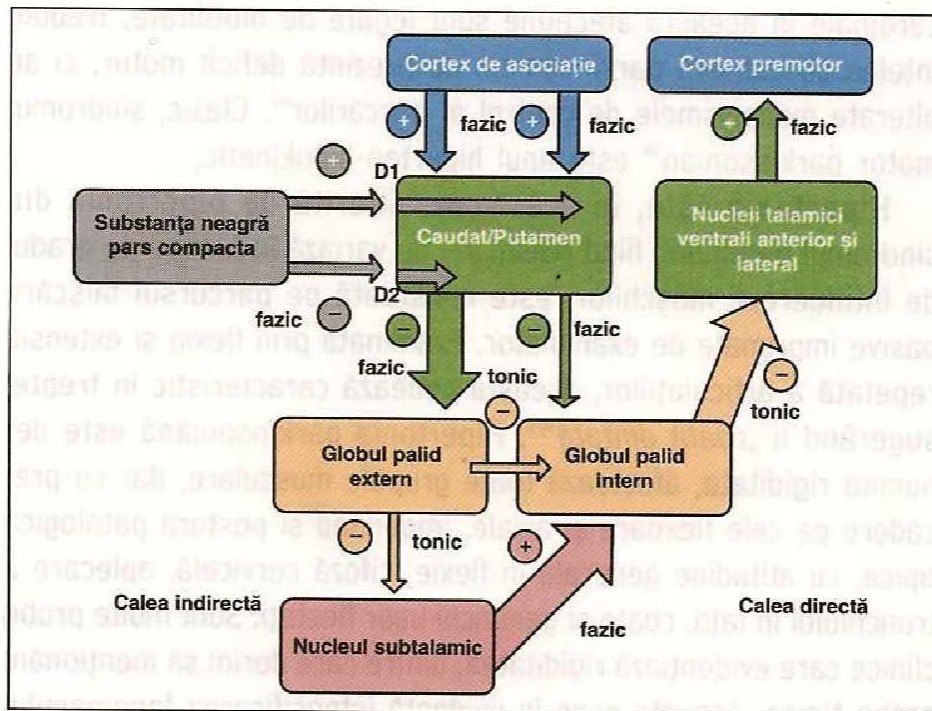
Boala Parkinson a fost considerată mult timp monolezională, în sensul că afectarea substanței negre a fost prima cunoscută. Relativ recent, studii sistematice de neuropatologie au demonstrat că procesul neurodegenerativ afectează multiple arii ale sistemului nervos. Clasificarea neuropatologică și anatomo-clinică a bolii Parkinson a fost realizată de către savantul german Heiko Braak și propune 6 stadii, în funcție de extensia și localizarea leziunilor la nivel cerebral. Stadiile 1-3 corespund fazei preclinice, iar stadiile 4-6 corepund fazei simptomatice a bolii. În stadiul 1 este afectat nucleul dorsal al vagului, în stadiul 2, nucleii rafeului și locus coeruleus, și abia din stadiul 3, substanța neagră, împreună cu amigdala și alți nuclei de la baza creierului. După cum se poate observa, odată cu agravarea afecțiunii, leziunile se extind în sens ascendent, începând din partea inferioară a trunchiului cerebral. În stadiul 4 sunt afectați ganglionii bazali, iar în stadiile 5 și 6, cortexul cerebral.

**Semnele clinice fundamentale** care caracterizează parkinsonismul sunt *bradikinezia*, *tremorul de repaus*, *rigiditatea* și *instabilitatea posturală*. Cunoscând neurocircuitele care stau la baza funcționării ganglionilor bazali, aceste semne clinice sunt, cel puțin în parte, ușor de înțeles. Scăderea eliberării de dopamină la nivelul corpului striat determină *diminuarea activării căii directe*, întrucât, așa cum am mai menționat, dopamina are efect excitator asupra neuronilor medii țepoși când acționează prin receptorii D1. În acest mod, corpul striat nu mai inhibă globul palid intern, care la rândul său își crește inhibiția tonică exercitată asupra nucleilor talamici. De aceea, buclele talamocorticale cu acțiune excitatorie asupra cortexului motor funcționează la un nivel redus și acesta se activează mai rar și cu dificultate. În același timp, prin scăderea dopaminei disponibile și pentru receptorii D2 din striat, apare o *creștere a activării căii indirecte*, pentru că dopamina are efect inhibitor asupra neuronilor medii țepoși care exprimă acest tip de

<sup>96</sup> Alte gene ale căror mutații au fost descrise în boala Parkinson familială sunt parkina, C-hidrolaza L1 a ubiquitinei, DJ-1. Varianta genetică a afecțiunii se caracterizează prin debut precoce și dezvoltarea rapidă a complicațiilor tratamentului cu levo-dopa.



receptori. De aceea, apare creșterea inhibiției striatului asupra globului palid extern, care la rândul său inhibă mai puțin nucleul subtalamic, iar acesta, în final, își crește activitatea excitatorie asupra globului palid intern. Acesta, o dată în plus își crește activitatea, și de aici efectele se propagă așa cum am descris mai sus. În concluzie, reducerea cantității de dopamină din striat determină atât pe calea directă, cât și pe calea indirectă o dificultate de activare a cortexului motor, efectul clinic fiind de lentoare și împuținare a mișcărilor, cât și de dificultate în inițierea acestora. Figura 14 reprezintă schematic deficitul de funcționare a neurocircuitelor din ganglionii bazali în boala Parkinson.



**Figura 14.** Reprezentarea schematică a deficitelor de funcționare a neurocircuitelor din ganglionii bazali în boala Parkinson. Săgețile subțiri semnifică o diminuare a activității căii, iar săgețile groase o accentuare a activității căii (a se compara cu figura 10). Astfel, scăderea cantității de dopamină determină, la nivelul căii directe (receptori dopaminergici D1), o diminuare a activității putamenului și a inhibiției fazice exercitate asupra globului palid intern. Activitatea inhibitorie tonică a acestuia asupra nucleilor talamici crește și, în consecință, activitatea excitatorie a talamusului asupra cortexului motor scade, *oprind mișcarea*. Scăderea cantității de dopamină determină, la nivelul căii indirecte (receptori dopaminergici D2), o creștere a inhibiției fazice exercitate de putamen asupra globului palid extern. În consecință, pe de o parte, globul palid extern nu mai inhibă globul palid intern, iar nucleul subtalamic nu mai este inhibat, stimulând excesiv globul palid intern, în acest fel rezultatul final fiind o activitate exagerată a globului palid intern, care inhibă excesiv talamusul, a cărui activitate excitatorie asupra cortexului scade, *oprind mișcarea*. În concluzie, în boala Parkinson avem de a face cu o activare exagerată a căii indirecte și o inhibare a căii directe, cu același efect final: inhibarea cortexului motor și diminuarea mișcării.



## Manifestările clinice ale bolii Parkinson

Boala Parkinson are un debut clinic insidios, la început fiind prezente acuze și semne clinice discrete, care de obicei sunt trecute cu vederea sau puse pe seama vârstei, ulterior acestea agravându-se progresiv. De obicei este vorba despre un tremor izolat la nivelul unui membru, de dificultate în a efectua mișcări din cauza rigidității sau bradikineziei sau de tulburare a mersului. Vocea monotonă, tulburarea de somn, depresia sau dureri la nivel cervical pot fi și ele printre primele semne însă rar atrag atenția asupra unui posibil debut de boală Parkinson. Deși, așa cum am stabilit, manifestările cardinale în această afecțiune sunt legate de motilitate, trebuie înțeles că bolnavii parkinsonieni nu prezintă deficit motor, ci au alterate mecanismele de control al mișcărilor<sup>97</sup>. Clasic, sindromul motor parkinsonian<sup>98</sup> este unul hipertonic-hipokinetic.

**Hipertonia** este, în acest caz, diferită de hipertonia din sindromul piramidal, fiind *plastică* – nu variază în funcție de gradul de întindere a mușchilor, este constantă pe parcursul mișcării pasive imprimate de examinator. Examinată prin flexia și extensia repetată a articulațiilor, aceasta cedează caracteristic în trepte, sugerând o „roată dințată”<sup>99</sup>. Hipertonia parkinsoniană este denumită **rigiditate**, afectează toate grupele musculare, dar cu precădere pe cele flexoare și axiale, impunând și postura patologică tipică, cu atitudine generală în flexie, cifoză cervicală, aplecare a trunchiului în față, coate și genunchi ușor flectați. Sunt multe probe clinice care evidențiază rigiditatea, dintre care dorim să menționăm proba Noica. Aceasta pune în evidență intensificarea fenomenului de roată dințată la flexia – extensia articulației pumnului, odată cu mișcarea activă de ridicare – coborâre a membrului inferior de aceeași parte (proba se efectuează cu bolnavul la pat).

**Hipokinezia** reprezintă scăderea spontaneității mișcărilor, reducerea numărului de mișcări automate și voluntare sau „sărăcirea” comportamentului motor și are ca formă extremă **akinezia**, în

<sup>97</sup> Cu toate acestea, unii pacienți relatează uneori că boala a debutat cu o scădere de forță, ceea ce poate să inducă în eroare medicul. Aceste cazuri au debutat de fapt cu rigiditate sau bradikinezie la nivelul unui membru, iar pacienții au perceput că nu mai pot efectua mișcările cu ușurința firească de până atunci.

<sup>98</sup> În cărțile vechi se găsește adesea cu denumirea de *sindrom de paleostriat*, pe acea vreme presupunându-se că este vorba de o leziune a globului palid.

<sup>99</sup> Semn descris pentru prima oară în 1901, de către neurologul italian Camillo Negro (1861-1927).



care pacientul, pentru un interval variabil de timp, nu poate iniția nicio mișcare. **Bradikinezia**, deși se însoțește aproape întotdeauna de hipokinezie, are o semnificație diferită, referindu-se la lentoarea cu care se execută mișcările. Hipokinezia se exprimă la nivelul musculaturii faciale ca *hipomimie* (facies fijat, ca o mască lucioasă<sup>100</sup>), prin scăderea expresivității feței, reducerea cliptului<sup>101</sup>, deschiderea excesivă a fantelor palpebrale (bolnavul „se holbează”), în fazele mai avansate cu întredeschiderea cvasipermanentă a gurii și curgerea inestetică a salivei. Tulburările de fonație (hipofonie<sup>102</sup>) și de pronunție (dizartrofonie), cât și disfagia sunt un rezultat probabil atât al hipokineziei, cât și al hipertoniilor în teritoriul nervilor cranieni motori, dar și al leziunilor trunchiului cerebral din afara sistemului nigro-striat. Alte tulburări ale pronunției sunt repetarea silabelor, accelerarea către sfârșitul propoziției (*festinația vorbirii*) sau dificultate în inițierea vorbirii. *Tulburările controlului mișcărilor fine* se repercutează asupra calității vieții pacienților. Aceștia prezintă un scris dificil, deformat, cu litere din ce în ce mai mici (*micrografie*), probleme la încheierea nasturilor, legarea șireturilor, bărbierit sau folosirea tacâmurilor. Și coordonarea programelor motorii este afectată, efectuarea a două activități simultane devenind cu timpul imposibilă.

**Tremorul parkinsonian** este predominant de repaus, are o frecvență de 4-7 cicli/secundă, se atenuază până la dispariție în timpul mișcărilor voluntare, dispare în timpul somnului și se accentuează la emoții sau chiar la stres ușor, cum ar fi calculul aritmetic. De asemenea, tremorul unui membru în repaus, ca și rigiditatea, se poate accentua la mobilizarea activă a altui membru. Tremorul este cel mai adesea asimetric la nivelul membrelor și apare foarte rar la nivelul extremității cefalice<sup>103</sup>. Numai jumătate dintre bolnavii parkinsonieni prezintă tremor în primii ani de evoluție și încă un sfert din total dezvoltă un tremor cu o severitate variabilă ulterior. El a fost asemănat de către semiologi cu „număratul banilor“.

<sup>100</sup> Crește și cantitatea de secreții seboreice la nivelul tegumentelor feței (dermatită seboreică).

<sup>101</sup> Frecvența normală a cliptului este de 12-20/minut, dar la parkinsonieni scade la 5-10/minut. Scăderea cliptului poate fi un semn precoce al bolii.

<sup>102</sup> Scăderea tonului și intensității vocii, vocea devine „șoptită“.

<sup>103</sup> Tremorul parkinsonian trebuie diferențiat de tremorul esențial, care este o afecțiune benignă cu caracter familial și care este predominant postural și intențional, se accentuează cu efectuarea de mișcări voluntare, apare frecvent la nivelul extremității cefalice și diminuează la ingestia de cantități moderate de alcool. Tremorul esențial este frecvent diagnosticat greșit ca boală Parkinson.



**59 Instabilitatea posturală** se caracterizează prin pierderea cu ușurință a echilibrului, cu propulsie și retropulsie involuntară, prin alterarea reflexelor care mențin ortostațiunea bipedă<sup>104</sup>, aceasta apărând uneori încă din stadiile precoce de boală. În semiologia clasică se spunea că bolnavii „aleargă după centrul lor de greutate“, din cauza posturii flectate și a *festinației* mersului<sup>105</sup>. Pașii sunt mici, pacienții cad ușor, uneori la destabilizări minore. **Tulburarea de mers** a parkinsonianului este rezultatul atât al hipokineziei cât și al rigidității și alterării reflexelor posturale. De multe ori de la debut apare o scădere a balansului brațelor pe lângă corp în timpul mersului, de obicei asimetrică. *Blocajul motor*<sup>106</sup> reprezintă o expresie tranzitorie a akineziei și se caracterizează prin imposibilitatea de a iniția mersul, mai ales la trecerea prin locuri strâmte, cum sunt cadrele ușilor, holurile înguste, piesele aglomerate de mobilier.

**110 Alte manifestări clinice.** Pe lângă semnele cardinale motorii, pacienții parkinsonieni prezintă o pleiadă de alte semne, care le pot crea inconfort sau deficite considerabile.

**12 Tulburarea de somn (dissomnia)** este o acuză relativ frecventă. Ea poate face parte dintre semnele directe de boală, cum este cazul apariției tulburării de comportament asociată somnului REM<sup>107</sup>. Aceasta se caracterizează clinic prin tonus muscular crescut în timpul somnului REM (cînd normal se induce hipotonie musculară), mișcări violente, strigăte, coșmaruri, iar paraclinic se poate diagnostica prin polisomnografie<sup>108</sup>. Alteori este un efect al altor semne parkinsoniene, de obicei al rigidității, pacienții nemaiputându-se întoarce de pe o parte pe alta în timpul somnului sau prezentând crampe musculare. În fine, o a treia posibilitate o reprezintă epuizarea medicației peste noapte, cu agravarea semnelor de boală și treziri frecvente. În plus, pacienții pot prezenta dificultate la adormire sau somnolență diurnă, aceasta din urmă posibil agravată de medicație.

<sup>104</sup> Afectarea reflexelor de stabilitate posturală este rezultatul prezenței leziunilor în afara sistemului nigro-striat, extensive la nivelul trunchiului cerebral.

<sup>105</sup> Pacienții inițiază cu dificultate primul pas apoi accelerează progresiv, cu pași mici și repezi, și uneori se opresc într-un obstacol (există dificultate și pentru întreruperea programului motor).

<sup>106</sup> „Freezing“, în limba engleză; este folosit adesea în această formă și în română.

<sup>107</sup> În engleză, cunoscută sub prescurtarea RBD, de la „REM associated behavioural disorder“. RBD este frecventă la pacienții cu boală Parkinson și la cei cu atrofie multisistemică, uneori precedând chiar celelalte semne clinice ale bolii.

<sup>108</sup> Metodă folosită în studiul tulburărilor de somn, al epilepsiei, apneei de somn și al altor afecțiuni, care folosește înregistrări simultane ale electroencefalogrammei, electromiogrammei, ritmului respirator, concentrației gazelor sanguine, electrocardiogrammei etc., cât și înregistrarea video a comportamentului pacientului în timpul somnului.



*Sindromul picioarelor neliniștite* se asociază uneori tabloului clinic, în care pacienții simt o nevoie imperioasă de a mișca picioarele, mai ales în timpul serii și nopții. Acesta răspunde la medicația obișnuită antiparkinsoniană.

Dintre *semnele vegetative ale bolii Parkinson*, cauzate de leziunile extranigrare, cele mai importante sunt hipotensiunea ortostatică<sup>109</sup>, tulburările de motilitate digestivă (constipație<sup>110</sup>), disuria (poliurie, retenții parțiale de urină, micțiunile imperioase, incontinență) și disfuncția sexuală. Dermatita seboreică, hiperhidroza și edemele gambiere sunt și ele prezente uneori.

*Tulburările cognitive și psihiatrice* sunt mai frecvente decât s-a crezut inițial și pot altera sever calitatea vieții pacienților. După ultimele studii, se pare că între 40% și 70% dintre pacienții parkinsonieni dezvoltă tulburare cognitivă pe parcursul evoluției<sup>111</sup>. De multe ori, deprecierea cognitivă este greu de separat de depresie, aceasta fiind de asemenea frecventă și uneori prezentă încă de la debut. Afectarea memoriei nu este o trăsătură fundamentală, așa cum se întâmplă în demența Alzheimer, caracteristic în acest caz fiind *sindromul disexecutiv*, caracterizat prin scăderea atenției, tulburarea de concentrare și incapacitatea de planuire corectă a actelor motorii și acțiunilor mai complexe. Diagnosticul de *demență asociată bolii Parkinson* implică diagnosticul tulburării cognitive la cel puțin doi ani după apariția primelor semne de boală Parkinson. Dacă demența este diagnosticată înaintea sau la mai puțin de doi ani de boala Parkinson, se clasifică clinic drept *demență cu corpi Lewy*<sup>112</sup>. S-a pus în evidență că substratul neurochimic al demenței asociate bolii Parkinson este deficitul colinergic, de aceea, în prezent, tratamentul anticolinergic este contraindicat în această situație. *Depresia* poate fi, așa cum am menționat deja, printre simptomele bolii sau secundară incapacității funcționale generate de sindromul motor parkinsonian. Este de menționat aici că dopamina are multiple roluri în creier, printre care și acela de mediator al satisfacției și plăcerii, astfel încât deficitul dopaminergic este posibil să reprezinte o explicație și pentru frecvența mare a

<sup>109</sup> Dacă este severă și apare la debutul bolii, sugerează mai degrabă diagnosticul de atrofie multisistemică.

<sup>110</sup> Adesea este agravată și de tratamentul cu levo-dopa.

<sup>111</sup> Conform unui studiu al lui Aarsland et al, 2003.

<sup>112</sup> Această delimitare este impusă în prezent de ghidurile internaționale de diagnostic. În fapt, din punct de vedere neuropatologic, cele două entități nu pot fi întotdeauna separate, diagnosticul patologic fiind „boală difuză cu corpi Lewy”.



tulburărilor afective din această boală. *Anxietatea* apare adesea și este legată mai ales de momentele de exacerbare a simptomelor motorii. *Sindromul confuzional* și *halucinațiile*<sup>113</sup> pot fi prezente tranzitoriu, acestea din urmă de tip vizual, fără să amenințe bolnavul, care rămâne critic de obicei față de prezența lor.

### Diagnosticul bolii Parkinson

Diagnosticul se bazează pe o anamneză atentă și un examen clinic neurologic minuțios. Dintre cele patru manifestări clinice cardinale ale bolii Parkinson, și anume: rigiditatea, bradikinezia, tremorul și instabilitatea posturală, trebuie obligatoriu să fie prezente cel puțin două. În plus, alte trăsături sugestive sunt asimetria semnelor la debut și răspunsul clinic la tratamentul cu levo-dopa. Uneori poate fi necesară urmărirea clinică a pacienților mai multe luni de la debut pentru a putea fi siguri de diagnostic. Cu excepția metodelor radioizotopice, și anume SPECT cu traser al transportorului de dopamină ( $\beta$ -CIT) sau PET cu  $^{18}\text{F}$ -dopa<sup>114</sup>, nu există investigații paraclinice care să pună în evidență modificări caracteristice bolii Parkinson. Cu toate acestea, majoritatea ghidurilor de diagnostic<sup>115</sup> prevăd ca obligatorie o investigație imagistică cerebrală (tomodensitometrie sau imagerie prin rezonanță magnetică) la debutul afecțiunii, cu scopul excluderii altor afecțiuni care pot genera un sindrom parkinsonian (diagnostic diferențial).

Clasic, sunt descrise *forme de boală* predominant tremorigenă (cu evoluție mai benignă) și predominant rigid-akinetică (cu evoluție mai rapid invalidantă).

### Diagnosticul diferențial al bolii Parkinson

În momentul prezentării la medic, când semnele neurologice sunt discrete, prima problemă este diagnosticul pozitiv de sindrom parkinsonian. Diagnosticul diferențial, atunci când semiologia este săracă, poate fi dificil. Tabelul 7 își propune să sistematizeze

<sup>113</sup> Halucinațiile apar precoce și cu frecvență deranjantă în demența cu corpi Lewy, alături de fluctuații ale performanței cognitive și căderi frecvente. Pe de altă parte, apariția halucinațiilor la bolnavii cu Parkinson este uneori un efect advers al medicației antiparkinsoniene.

<sup>114</sup> Acestea nu se folosesc însă în diagnosticul clinic curent. Sunt destinate studiilor de cercetare sau diagnosticului unor cazuri aparte, fie cu simptomatologie foarte discretă, fie cu probleme de diagnostic diferențial.

<sup>115</sup> Inclusiv ghidul Societății de Neurologie din România.



modurile cele mai frecvente de prezentare ale pacienților cu boală Parkinson la debut, împreună cu diagnosticul diferențial al semnelor respective.

Tabelul 7. Semnele clinice cele mai frecvente la debutul bolii Parkinson și diagnosticul diferențial al acestora<sup>116</sup>

Acuza pacientului	Semnele de sindrom parkinsonian	Diagnosticul diferențial care se impune	Semnele clinice care tranșează diagnosticul împotriva bolii Parkinson
Tremor	Tremor de repaus, de obicei asimetric, de obicei la membrele superioare	Tremorul esențial sau tremor de altă etiologie	Intensificarea tremorului cu mișcarea voluntară
Scăderea dexterității unui membru sau dificultate a mișcării	Bradikinezie	Sindrom de tunel carpian, radiculopatie sau accident vascular cerebral	ROT diminuate sau vii, atrofie musculară, deficit motor, tulburare de sensibilitate, semne de piramidalitate
Înțepeneală, durere sau inconfort la nivelul unui membru	Rigiditate	Sindroame musculo-scheletice (traumatisme, entorse)	Limitarea mișcării cu provocarea durerii
Afectarea mersului	Balans redus asimetric al brațelor, pași târșâți, fără tulburare importantă de echilibru	Sindrom pseudobulbar vascular, hidrocefalie internă normotensivă	Deficit simetric, prezența balansului brațelor, astazo-abazie, tulburare importantă de echilibru

După ce diagnosticul de sindrom parkinsonian a fost stabilit, urmează a doua etapă a diagnosticului diferențial, care se referă la etiologia acestui sindrom. Cea mai frecventă cauză de sindrom parkinsonian este boala Parkinson, urmată de parkinsonismul medicamentos și de cel vascular. Dacă se elimină sindromul parkinsonian secundar, este importantă diferențierea bolii Parkinson de parkinsonismele atipice (sindroame *parkinson plus*) și de parkinsonismul care poate însoți alte boli neurodegenerative. În diferențierea de parkinsonismul atipic este utilă cunoașterea unor particularități clinice care nu sunt obișnuite în boala Parkinson, fiind denumite,

<sup>116</sup> Adaptat după Nutt și Wooten, 2005.



de aceea, „steaguri roșii” în sensul de atragere a atenției asupra posibilității ca diagnosticul să nu fie corect. Astfel de particularități clinice sunt lipsa răspunsului la levo-dopa, simetria semnelor clinice de la debut, prezența de la debut a tulburării de echilibru, apariția deficitului de oculomotricitate, îndeosebi pe verticală, rigiditate exclusiv axială, fără afectarea membrelor, prezența de la debut a hipotensiunii ortostatice severe, semne cerebeloase. Tabelul 8 are scopul de a prezenta sintetic diagnosticul diferențial al sindromului parkinsonian.

Tabelul 8. Boala Parkinson – diagnosticul diferențial al sindromului parkinsonian (parkinsonismului)

Parkinsonism secundar (consecința unor leziuni cerebrale dobândite)	Parkinsonism atipic (sindroame parkinson-plus)	Parkinsonism prezent în alte boli neurodegenerative
Medicamentos (neuroleptice, metoclopramid, rezerpină, valproat, blocanți de canale de calciu)	Paralizia supranucleară progresivă	Demența fronto-temporală cu parkinsonism
Vascular (lacune multiple la nivelul ganglionilor bazali, boala Binswanger)	Atrofia multisistemică (în variantele de sindrom Shy-Drager, degenerescență strio-nigrică sau atrofie olivo-ponto-cerebeloasă)	Boala Alzheimer cu parkinsonism asociat (sindromul „overlap” Alzheimer – Parkinson)
Toxic (monoxid de carbon, mangan, MPTP)	Demența cu corpi Lewy	Complexul Guam (sindromul parkinsonism – demență – scleroză laterală amiotrofică)
Hidrocefalii	Degenerescența cortico-bazală	Boala Huntington (varianta cu rigiditate)
Traumatisme cranio-cerebrale		Boala Hallervorden-Spatz
Infecțios (postencefalitic <sup>117</sup> , în boala Creutzfeldt-Jakob, în encefalopatia HIV/SIDA) Tumori cerebrale Boala Wilson Degenerescența cronică hepato-cerebrală		

<sup>117</sup> Descriș pentru prima oară de către doctorul Constantin von Economo în 1917, în timpul epidemiei de encefalită letargică care a avut loc în Europa și SUA între 1916-1927. Von Economo s-a născut la Brăila, din părinți greci, în anul 1876, și a trăit în Austria. Pe lângă descrierea parkinsonismului postencefalitic a contribuit la descrierea citoarhitectonicii cortexului cerebral.



## Tratamentul bolii Parkinson

### Tratamentul medicamentos

La sfârșitul anilor '50 din secolul trecut, cercetătorii au constatat că substanțele **anticolinergice** ameliorează simptomatologia motorie a bolii Parkinson. Compușii care erau disponibili la vremea respectivă (atropina și alte molecule înrudite) nu au putut fi folosiți în scop terapeutic întrucât nu treceau bariera hematoencefalică și nu puteau fi administrați în dozele necesare din cauza efectelor secundare sistemice. În acest fel s-a ajuns la elaborarea primilor compuși sintetici cu proprietăți anticolinergice și cu o structură care să le permită pasajul la nivelul sistemului nervos central. Dintre aceștia, *trihexifenidilul* (Romparkin, Artane, comprimate de 2 mg) este folosit încă și astăzi. Acesta ameliorează rigiditatea, hipokinezia și tremorul, însă acțiunea sa nu este foarte intensă și are o durată scurtă de acțiune. În plus, este contraindicat la pacienții parkinsonieni cu tulburare cognitivă, pe care o agravează. Doza obișnuită este de 6 mg/zi. Altă contraindicație importantă este glaucomul.

*Amantadina* este un alt medicament cu o istorie îndelungată și care încă este folosit sub denumirea comercială de Viregyt (capsule de 100 mg). Inițial folosită ca antiviral, relativ recent a fost identificată ca blocant al receptorilor glutamatergici de tip NMDA<sup>118</sup>. Are un efect discret asupra rigidității și hipokineziei, însă studiile medicinei bazată pe dovezi o recomandă în prezent mai ales pentru tratament de asociere, cu indicație la parkinsonienii cu diskinezii apărute ca urmare a tratamentului îndelungat cu levo-dopa. Doza obișnuită este de 300 mg/zi. În doze mai mari are frecvent efecte adverse, mai ales confuzie, insomnie și convulsii.

**Tratamentul dopaminergic** se face fie cu levo-dopa<sup>119</sup> fie cu agoniști dopaminergici.

**Levo-dopa** a fost descoperirea cea mai importantă în tratamentul bolii Parkinson<sup>120</sup> și continuă să fie cel mai eficace și cel mai prescris medicament pentru această afecțiune. Aceasta este pre-

<sup>118</sup> Glutamatul, principalul neurotransmițător excitator din sistemul nervos central, acționează atât pe receptori ionotropici (deschid canale ionice), cât și metabotropici (operează prin intermediul proteinei G). Există trei tipuri de receptori ionotropici de glutamat: NMDA (N-metil-D-aspartat), AMPA (acid α-amino-5-hidroxi-3-metil-4-izoxazol-propionic) și kainat. Receptorii metabotropici sunt și ei împărțiți în trei grupuri, în funcție de tipul de subunități pe care îl conțin.

<sup>119</sup> L-dihidroxi-fenilalanină.

<sup>120</sup> Pentru această descoperire în anul 2000 a fost acordat premiul Nobel în medicină savanților Arvid Carlsson (Suedia), Paul Greengard (SUA) și Eric Kandel (SUA).



cursorul levogir natural al dopaminei și are avantajul de a traversa bariera hemato-encefalică. Levo-dopa este convertită în dopamină de către *aminoacid-decarboxilază* în neuronii dopaminergici.

Răspunsul terapeutic este în general foarte bun în formele ușoare și moderate ale bolii, dezavantajul major fiind că după o perioadă îndelungată de tratament survin complicații specifice. Levo-dopa este eficientă împotriva majorității simptomelor, ameliorând semnificativ rigiditatea, bradikinezia, tremorul, tulburarea de mers, controlul mișcărilor fine. La început sunt suficiente doze moderate, de 300 mg/zi, însă în timp este necesară creșterea progresivă a dozei până la 1.000 mg, uneori chiar mai mult. Trebuie precizat însă că există și simptome ale bolii Parkinson care nu răspund la tratamentul dopaminergic și acestea sunt cele care nu sunt generate de leziunile sistemului nigro-striat: hipotensiunea ortostatică, tulburările digestive și urinare, alterarea reflexelor posturale, tulburarea cognitivă, hipofonia și uneori chiar blocajul motor.

Neuroni și receptori dopaminergici nu se găsesc numai la nivelul sistemului nervos central, ci și în periferie, stimularea acestora din urmă fiind responsabilă pentru *efectele adverse periferice*, cum ar fi greața, vărsăturile, hipotensiunea, tahicardia, aritmiile, constipația. Asocierea în preparatele medicamentoase a inhibitorilor periferici de decarboxilază (carbidopa sau benserazidă), care acum este obligatorie, a permis reducerea acestor efecte adverse și folosirea unor doze mai mici de levo-dopa, care însă trec în procent superior în sistemul nervos central. Există numeroase preparate care asociază levo-dopa cu inhibitor periferic de decarboxilază: Madopar (o tabletă conține 200 mg levo-dopa/50 mg benserazidă sau 100 mg levo-dopa/25 mg benserazidă), Sinemet (o tabletă conține 250 mg levo-dopa/25 mg carbidopa), Nakom (o tabletă conține 250 mg/25 mg carbidopa), Zimox (o tabletă conține 250 mg levodopa/25 mg carbidopa).

**Complicațiile tardive ale tratamentului cu levo-dopa.** La începutul tratamentului, cu o administrare în trei doze zilnice, pacienții răspund de obicei spectaculos la levo-dopa, iar ameliorarea lor este constantă și fără fluctuații majore. Această perioadă, denumită „lună de miere“ durează de la luni, la ani, după care apar complicații ale tratamentului. După un an, rata aproximativă de dezvoltare a acestor complicații este de 10% dintre pacienții tratați, astfel încât după cinci ani aproximativ jumătate dintre pacienți sunt afectați.

*Fluctuațiile motorii* reprezintă alternanța de-a lungul unei zile a perioadelor de ameliorare (*on*) cu perioade de recrudescență a



simptomelor parkinsoniene (*off*). Acestea sunt de mai multe tipuri, cel mai frecvent fiind tipul *wearing-off*, care reprezintă epuizarea efectului dozei de levo-dopa înainte de administrarea dozei următoare. Explicația scăderii duratei de acțiune a levo-dopei, cu timpul, o reprezintă, probabil, reducerea progresivă a numărului de neuroni dopaminergici care pot sintetiza dopamină din levo-dopa. Există și *wearing-off* non-motor, cu reapariția fenomenelor senzitive (paretezii, dureri, crampe) sau a depresiei. *Fenomenul on-off* se referă la instalarea bruscă a simptomelor parkinsoniene la un pacient care este în „on”. *Delayed-on* și *no-on* reprezintă alte tipuri de fluctuații motorii, în care după administrarea unei doze de levo-dopa răspunsul terapeutic apare mai târziu decât normal sau nu mai apare deloc. Acestea se explică de obicei prin administrarea medicamentului după masă, cu împiedicarea absorbției (de aceea, toate preparatele cu levo-dopa trebuie administrate la distanță de mese).

Pe lângă fluctuațiile motorii, *diskineziile* reprezintă a doua complicație importantă a tratamentului cu levo-dopa. Acestea reprezintă mișcări involuntare complexe, neregulate, de diferite tipuri (coreoatetoză, distonie<sup>121</sup>) la nivelul feței, capului, trunchiului, membrilor. Diskineziile care apar în perioada de „on” se numesc *de vârf de doză*. Acestea se explică printr-un exces temporar de dopamină la nivelul striatului, putând fi într-un fel privite ca „opusul” rigidității și hipokineziei, atât timp cât în acest caz globul palid intern este excesiv de inhibat și bucele talamo-corticale excesiv de activate. Există și diskinezii care apar la începutul, respectiv la sfârșitul perioadei „on” – *diskinezii bifazice* sau în perioada de „off” – *distonia matinală*. În apariția diskineziilor, un rol important îl are și modificarea care apare în sinteza și activitatea dopaminei, împreună cu efectul encefalinei de la nivelul căii indirecte, care modifică pragurile de răspuns ale globului palid intern. Diskineziile, odată apărute, nu mai dispar, ceea ce semnifică și ireversibilitatea acestor modificări la nivelul ganglionilor bazali, în care se presupune că este implicată și neuroplasticitatea aberantă.

La originea fluctuațiilor motorii și diskineziilor stă și timpul plasmatic de înjumătățire, scurt, al levo-dopei, care are ca efect o *stimulare dopaminergică pulsatilă* a striatului, în contrast cu stimularea fiziologică permanentă. De asemenea, sunt date recente care arată că la parkinsonieni se modifică expresia diferitelor tipuri de receptori dopaminergici în striat și acest fenomen poate juca un rol în apariția

<sup>121</sup> Conracții tonice prelungite la nivelul unor grupe musculare.



complicațiilor tratamentului cu levo-dopa. În încercarea de ameliorare a complicațiilor motorii, se folosesc doze mici de levo-dopa cu administrare frecventă (studiile recente arată însă că nu este benefică administrarea în mai mult de 6 prize zilnice). În plus, au fost produse preparate de levo-dopa cu eliberare lentă, controlată (Madopar HBS, Sinemet CR), care generează niveluri plasmatice mai constante, însă cu biodisponibilitate redusă. Beneficiul lor nu este pe măsura celui așteptat, dar se folosesc cu oarecare succes la administrarea de seară, înainte de culcare, reușind să amelioreze exacerbarea simptomelor parkinsoniene în timpul somnului. În tratamentul diskineziilor se folosește amantadina, așa cum s-a menționat, alte produse pentru aceeași indicație fiind acum în etapa de studii clinice.

**Agoniștii dopaminergici** stimulează direct receptorii dopaminergici de la nivelul striatului, fără să aibă nevoie de metabolizare sau transformare în neuronii dopaminergici. Există două clase mari de agoniști, ergolinici (derivați din secara cornută) și non-ergolinici. Din prima grupă fac parte *bromocriptina* (comprimate de 5 mg și 10 mg), *pergolidul* (Permax, comprimate de 0,05 mg, 0,25 mg și 1 mg) și *cabergolina* (Cabaser, comprimate de 1 mg, 2 mg și 4 mg), iar din a doua, *pramipexolul* (Mirapexin, comprimate de 0,18 mg și 0,7 mg) și *ropinirolul* (Requip, comprimate de 0,25 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg) și *piribedilul* (Pronoran, comprimate de 50 mg).

Bromocriptina a fost primul produs folosit, însă administrarea sa se însoțește de multe efecte adverse și acțiunea sa este neselectivă, acționând pe ambele clase de receptori dopaminergici<sup>122</sup>. Cei mai eficienți agoniști dopaminergici sunt însă cei care acționează selectiv pe clasa de receptori D2, dintre aceștia cei mai folosiți fiind pramipexolul (doze eficiente între 1,5 și 4,5 mg) și ropinirolul (doze eficiente între 3 și 24 mg). Aceștia se administrează în trei prize zilnice și beneficiul clinic este constant pe parcursul zilei. Cabergolina are avantajul unui timp foarte lung de înjumătățire (65 de ore), ceea ce permite administrare în doză unică zilnică, însă rar se asociază, ca toți agoniștii ergolinici, cu reacții adverse grave, cum este fibroza pulmonară sau retroperitoneală ireversibilă. Pramipexolul și ropinirolul sunt eficiente în monoterapie în tratamentul bolii Parkinson la debut. Tratamentul se începe cu doze mici și se titrează timp de 8 săptămâni până la dozele eficiente,

<sup>122</sup> Există două clase de receptori: D1 și D2. Clasa D1 include tipurile D1 și D5 și este cuplată cu adenilciclază, iar clasa D2 include tipurile D2, D3 și D4 și este cuplată cu proteinele G.



pentru a evita efectele adverse (hipotensiune ortostatică, greață, vărsături, somnolență, sincopă, constipație, halucinații, confuzie). Avantajul lor major este că scad de 4-5 ori riscul de dezvoltare a complicațiilor motorii. Cu toate acestea, după 2-3 ani, eficacitatea lor scade și asocierea de levo-dopa devine o necesitate. De asemenea, studii recente arată că pramipexolul și ropinirolul ar putea avea și efecte neuroprotectoare<sup>123</sup>. *Apomorfina* este un agonist dopaminergic nonergolinic, cu acțiune predominant pe clasa de receptori D2, folosit în administrare injectabilă subcutanat în starea de „off” severă, care nu poate fi ameliorată prin ajustarea medicației orale. Acționează rapid (în 10-15 minute), se poate administra de 2-3 ori zilnic.

Ghidurile actuale de diagnostic și tratament menționează ca tratamentul bolii Parkinson cu debut *până la 65 de ani* să fie început cu agonist dopaminergic, iar *peste 65 de ani*, direct cu levo-dopa (speranța de viață scade și riscul dezvoltării complicațiilor tratamentului este mai mic). Cu toate acestea, în cazul în care situația socio-profesională o impune și pacientul nu se ameliorează substanțial sub tratament cu agonist dopaminergic, se poate începe direct cu levo-dopa, dacă opțiunea pacientului este în acest sens. Oricum, după mai mulți ani de evoluție, toți pacienții ajung să fie tratați atât cu levo-dopa, cât și cu agoniști dopaminergici, întrucât este demonstrat că această asociere aduce ameliorare clinică superioară față de monoterapie.

**Inhibitorii de catecol-O-metil-transferază (COMT)** reduc metabolizarea levo-dopei și dopaminei. Figura 15 (pagina 119) prezintă schematic căile de sinteză și degradare ale dopaminei, pentru a face posibilă înțelegerea principiilor terapiei.

Există doi inhibitori COMT folosiți în practica clinică: *tolcapone* (Tasmar, comprimate de 100 mg și de 200 mg) și *entacapone* (Comtan, comprimate de 200 mg). Ambii inhibitori acționează periferic, unde reduc degradarea levo-dopei la 3-O-metildopa și în acest fel cresc cantitatea de levo-dopa care ajunge la nivel central. În plus, *tolcapone* are și acțiune centrală, unde reduce degradarea dopaminei la 3-metoxitiramină, crescând astfel disponibilul de dopamină la nivelul striatului. *Tolcapone* are însă dezavantajul unei reacții adverse rare, dar severe, cea de hepatotoxicitate, uneori

<sup>123</sup> Neuroprotecția este o strategie terapeutică în toate bolile neurodegenerative și care urmărește oprirea sau întârzierea morții populațiilor neuronale afectate specific de boala în cauză.



cu insuficiență acută hepatică fulminantă și de aceea administrarea sa trebuie însoțită de monitorizarea enzimelor de citoliză hepatică.

Având în vedere că acțiunea lor farmacologică vizează degradarea levo-dopei, *inhibitorii COMT nu trebuie administrați decât împreună cu levo-dopa!* Entacapone se administrează în doză de 200 mg (o tabletă) asociat fiecărei prize de levo-dopa. Doza maximă de entacapone este de 1.600 mg/zi. De asemenea, *doza de entacapone nu variază cu doza de levo-dopa*, ci este unică, întrucât 200 mg reprezintă cantitatea capabilă să inhibe eficient COMT periferic. De obicei, asocierea inhibitorului COMT în tratament face posibilă reducerea dozei de levo-dopa, care este întotdeauna un obiectiv terapeutic, atâta vreme cât s-a demonstrat că frecvența apariției complicațiilor tratamentului este direct proporțională cu doza de levo-dopa și durata administrării acesteia.

În ultimii ani a devenit disponibilă pentru pacienți tripla asociere levo-dopa + carbidopa + entacapone, denumită *Stalevo* (comprimate de 50 mg, 100 mg sau 150 mg, în care cantitățile se referă la doza de levo-dopa, doza de carbidopa fiind întotdeauna de patru ori mai mică decât cea de levo-dopa, iar cea de entacapone constantă, 200 mg).

**Inhibitorii de monoamin-oxidază B (MAO-B)** sunt indicați mai ales la debutul bolii Parkinson. Mecanismul de acțiune constă în inhibarea degradării dopaminei la nivel central. *Selegilina* (Jumex, Selegos, comprimate de 5 mg și 10 mg) a fost studiată și ca agent neuroprotector, fiind capabilă în modelele experimentale să reducă stresul oxidativ și peroxidarea lipidelor membranare asociate metabolizării dopaminei. Doza obișnuită este de 10 mg zilnic și aduce o ameliorare discretă la debutul afecțiunii, când poate fi folosită și în monoterapie, dar pentru scurt timp. Studiile clinice de lungă durată au avut rezultate variabile, calitatea sa de neuroprotector în context clinic fiind încă dezbătută. Un studiu recent desfășurat pe o perioadă de 7 ani arată însă că selegilina întârzie progresia severității simptomelor parkinsoniene și permite menținerea unor doze mai mici de levo-dopa în timp<sup>124</sup>. *Rasagilina* (Azilect, comprimate de 1 mg), substanță din aceeași clasă, dezvoltată mai recent, a avut rezultate foarte bune în studiile clinice atât în monoterapie, la debutul afecțiunii, cât și în asociere la levo-dopa în forme moderate de boală. Rasagilina exercită și ea efecte neuroprotective și anti-apoptotice în modelele experimentale, iar

<sup>124</sup> Conform Pahlagen et al, 2006.



În uzul clinic pare să încetinească progresia bolii, însă nu beneficiază încă de o urmărire a efectelor de lungă durată<sup>125</sup>. Rasagilina se administrează într-o singură doză zilnică de 1 mg. Inhibitorii de MAO-B sunt bine tolerați clinic, neavând reacții adverse majore.

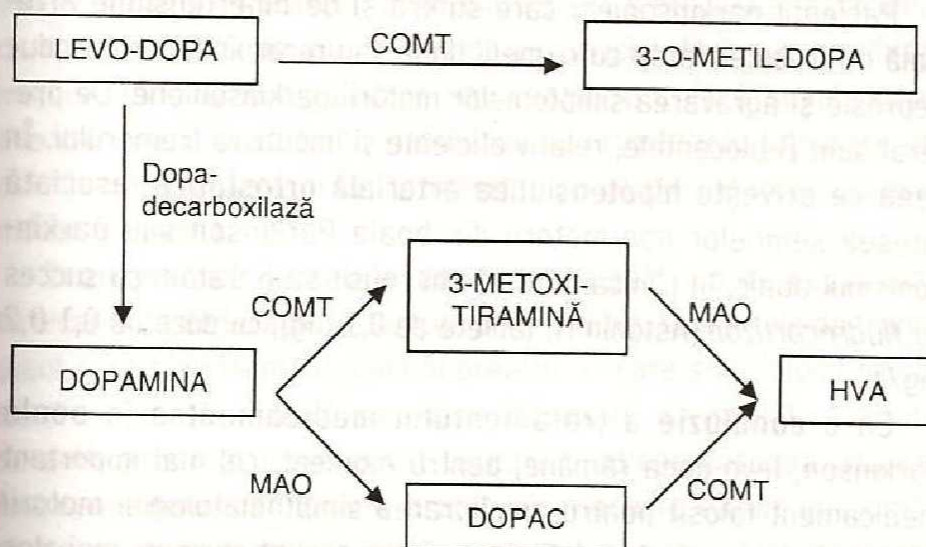


Figura 15. Metabolizarea dopaminei și levo-dopei.

COMT = catecol-O-metil-transferază, MAO = monoamin-oxidază,  
DOPAC = acid dihidroxi-fenil-acetic, HVA = acid homovanilic.

**Tratamentul tulburărilor psihice** din boala Parkinson nu se face cu neuroleptice clasice, acestea agravând simptomele bolii. Se folosesc neuroleptice atipice, care au acțiune blocantă selectivă asupra receptorilor dopaminergici situați în afara ganglionilor bazali. Cele mai bune rezultate se obțin cu *clozapină* (Leponex, comprimate de 25 mg și de 100 mg). Ea are însă uneori, ca efect advers, agranulocitoza reversibilă, care poate fi și fatală, motiv pentru care pacienții tratați cu clozapină trebuie monitorizați cu efectuarea hemogramei. Doza minimă eficientă este de 25 mg/zi, într-o singură priză. *Quetiapina* (Seroquel, comprimate de 25 mg, 100 mg și 200 mg) poate reprezenta o alternativă. Aceasta este probabil ceva mai puțin eficientă decât clozapina însă este lipsită de efecte adverse majore. Pentru tulburările acute se pot folosi pe perioade scurte și benzodiazepinele.

**Tratamentul tulburărilor cognitive**, al demenței asociate bolii Parkinson, se poate efectua cu inhibitori de colinesteraze<sup>126</sup>,

<sup>125</sup> Conform Siderowf și Stern, 2006.

<sup>126</sup> Inhibitorii de colinesteraze constituie principala clasă de compuși folosiți în tratamentul demenței Alzheimer. Inhibând enzimele care degradează acetilcolina în creier, cresc disponibilul de acetilcolină la nivelul cortexului cerebral și hipocampusului.



cele mai bune rezultate obținându-se, conform studiilor de până acum, cu *rivastigmină* (Exelon, tablete de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg). Doza minimă eficientă este de 6 mg/zi, în două prize. Rivastigmina s-a dovedit eficientă nu numai în demența asociată bolii Parkinson, ci și în demența cu corpi Lewy.

Pacienții parkinsonieni care suferă și de **hipertensiune arterială** nu trebuie tratați cu  $\alpha$ -metil dopa sau rezerpină, care produc depresie și agravarea simptomelor motorii parkinsoniene. De preferat sunt  $\beta$ -blocantele, relativ eficiente și împotriva tremorului. În ceea ce privește **hipotensiunea arterială ortostatică**, asociată adesea semnelor non-motorii din boala Parkinson sau parkinsonismul atipic, în clinica noastră am reușit să o tratăm cu succes cu *fludrocortizon* (Astonin H, tablete de 0,1 mg), cu doze de 0,1-0,2 mg/zi.

Ca o **concluzie** a tratamentului medicamentos în boala Parkinson, levo-dopa rămâne, pentru moment, cel mai important medicament folosit pentru ameliorarea simptomatologiei motorii (standardul de aur). Agoniștii dopaminergici sunt eficienți, mai ales la debutul afecțiunii și au avantajul de a întârzia apariția complicațiilor. De asemenea, rasagilina, un inhibitor de MAO-B de nouă generație, și-a câștigat un loc în arsenalul produselor eficiente, atât și monoterapie, cât și în asociere. Pacienților cu forme moderate de boală li se administrează levo-dopa în doze mici, fracționate în mai multe prize, dar optime, pentru a ameliora complicațiile. În formele avansate se ajunge în cele din urmă la o schemă terapeutică polipragmatică, în care se folosesc toate resursele terapeutice dovedite eficiente.

### Tratamentul nemedicamentos

O parte dintre pacienți evoluează către o formă foarte avansată de boală în care, cu tot arsenalul terapeutic medicamentos folosit, calitatea vieții acestora rămâne inacceptabilă. Problema majoră a acestora este starea de „off” prelungit și sever care îi imobilizează practic în fotoliu sau în pat.

**Metode chirurgicale.** Primele tipuri de intervenții chirurgicale încercate au fost de tip ablativ, cel mai frecvent folosită fiind *pali-dotomia selectivă stereotactică*, care s-a dovedit eficientă în ameliorarea rigidității și bradikineziei, însă efectele benefice dispar în timp și, în plus, pot apărea efecte adverse deranjante. Această metodă a fost înlocuită treptat de *stimularea cerebrală profundă*, al



cărei principiu se bazează pe stimularea cu o frecvență foarte înaltă (130 Hz) a structurilor cerebrale, realizând o depolarizare permanentă și astfel o inactivare a acestora. Ținta aleasă în mod obișnuit în boala Parkinson este nucleul subtalamic Luys, abolirea activității acestuia ducând la o ameliorare aproape instantanee a rigidității, bradikineziei și tremorului. Intervenția poate fi efectuată la pacienți cu vârsta sub 70 de ani, levo-dopa responsivi, fără comorbidități majore, fără tulburări psihice sau cognitive și fără semne non-dopaminergice importante (hipotensiune ortostatică, tulburare de echilibru importantă în „on”, tulburări de vorbire marcate, blocaj motor frecvent).

**Transplantul de celule dopaminergice**<sup>127</sup> poate reprezenta o variantă de terapie de succes pentru viitor. Variantele de transplant care s-au încercat până în prezent, în care s-au folosit celule de proveniență animală sau de la feți morți nu au dat rezultate semnificativ mai bune decât terapia medicamentoasă uzuală. Examenul neuropatologic a arătat că în aceste cazuri un număr redus de neuroni față de cel transplantat a reușit să se integreze funcțional la nivelul striatului și să reprezinte o sursă permanentă de dopamină. În prezent se caută surse alternative pentru transplant, cum ar fi diferențierea în culturi a celulelor stem neuronale.

<sup>127</sup> Acesta se încadrează în strategiile de neurorestaurare, care urmăresc înlocuirea celulelor pierdute în bolile neurodegenerative.



---

# MANIFESTĂRI EXTRAPIRAMIDALE MEDICAMENTOASE

**E**xistă numeroase medicamente care determină, printre efecte adverse, apariția tulburărilor de control al mișcării. Acestea se explică în majoritatea cazurilor prin capacitatea de a interfera cu receptorii dopaminergici din ganglionii bazali. Cele mai folosite medicamente care pot induce manifestări extrapiramidale<sup>128</sup> sunt neurolepticele și antiemeticele. Dintre antipsihotice, cele clasice (fenotiazine, butirofenone, tioxantine) se asociază mult mai frecvent cu astfel de reacții adverse decât cele de nouă generație (risperidonă, clozapină, olanzapină). Primele observații legate de manifestările extrapiramidale iatrogene au fost făcute începând cu 1950, când s-a introdus clorpromazina<sup>129</sup> în tratamentul psihozelor. Dintre antiemetice, metoclopramidul și proclorperazina sunt cel mai frecvent în această situație, din cauza proprietăților lor antidopaminergice, atât periferice (asupra tubului digestiv), cât și centrale. Gama semiologică a tipurilor de manifestări extrapiramidale induse de medicamente este foarte largă: tremor, coree, atetoză, balism, distonie, diskinezie, mioclonus<sup>130</sup>, ticuri<sup>131</sup>, akatizie<sup>132</sup>.

---

<sup>128</sup> În acest capitol folosim termenul de extrapiramidal, prin care înțelegem tot ce ține de patologia ganglionilor bazali. Așa cum am stabilit acesta este imprecis însă și trebuie folosit cu discriminare.

<sup>129</sup> Neuroleptic fenotiazinic folosit încă în practica clinică (denumiri comerciale Clordelazin, Plegomazin).

<sup>130</sup> Mioclonusul reprezintă un tip de mișcare involuntară, dată de contracții musculare bruste, scurte, unice sau repetitive, cu deplasarea segmentului respectiv. Poate fi focal, segmental, generalizat și poate fi declanșat de procese patologice corticale, subcorticale sau spinale.



La examenele neuropatologice, cât și în experimentele cu animale de laborator nu s-au putut niciodată pune în evidență leziuni la nivelul sistemului nervos central în urma consumului acestor medicamente. De aceea s-a concluzionat că afecțiunea are o natură pur biochimică.

Aceste manifestări se împart, în funcție de momentul apariției, în *acute*, *subacute*, *cronice* și *tardive* (termenul de tardiv este folosit atunci când complicația apare la 6 luni sau mai mult de la expunerea la medicament).

**Manifestările acute și subacute** apar în primele zile, respectiv primele săptămâni de la inițierea tratamentului cu neuroleptice. Reacția acută constă de obicei într-o *distonodiskinezie* și apare la indivizi care probabil au o susceptibilitate genetică. Aceasta afectează preponderent grupele musculare oculare, faciale, linguale, cervicale, mai puțin membrele. Pacienții pot prezenta torticolis brusc instalat, aparent fără motiv, crize oculogire, grimase. Anxietatea este un simptom constant și crește intensitatea mișcărilor involuntare. Manifestările apar la debutul tratamentului, când pacientul primește medicamentul pentru prima dată în viață. Factori favorizanți pot fi stările infecțioase, febra, deshidratarea în general.

Există o relație de directă proporționalitate între doza administrată și intensitatea reacției. Din punct de vedere fiziopatologic se presupune că se produce un dezechilibru brutal între stimularea dopaminergică și colinergică la nivelul corpului striat (cu predominanța relativă a celei colinergice).

Acești pacienți trebuie internați și se încearcă grăbirea eliminării substanței declanșatoare din organism, prin creșterea hidratării și folosirea diureticelor. Se administrează preparate anti-colinergice, cum sunt trihexifenidilul (Romparkin), biperidenul (Akineton) sau difenhidramina (Benadril, preparat antihistaminic care are și proprietăți anticolinergice). Evident, administrarea

<sup>131</sup> Ticurile sunt mișcări stereotipe, personalizate, uneori complexe. Aceste mișcări pot fi oprite prin control voluntar, pentru o scurtă perioadă de timp, dar de îndată ce pacientul începe o altă activitate, revin. Exemple obișnuite sunt clipitul, tusea, dresul vocii, mișcarea buzelor și a limbii. Afecțiunea caracterizată de ticuri multiple se numește boala ticurilor sau sindromul Gilles de la Tourette.

<sup>132</sup> Akatizia se caracterizează printr-o tensiune interioară, o neliniște calmată numai de mișcare; de aici nevoia de mișcare permanentă, agitația motorie. Pacienții nu pot sta așezați, schimbă în permanentă poziția picioarelor, fac diferite mișcări și, în cele din urmă, se ridică și merg, chiar în spații restrânse. Pe lângă varianta indusă medicamentos, akatizia mai poate apărea în boala Parkinson și în demențe.



medicamentului trebuie întreruptă și se stabilește interdicția de folosire a medicamentului respectiv pentru restul vieții, aducând la cunoștința pacientului că are această particularitate.

Dintre **manifestările cronice** cel mai frecvent este *sindromul parkinsonian medicamentos*. Acesta este foarte asemănător semiologic cu boala Parkinson, cu facies fixat, tremor simetric al mâinilor, rigiditate generalizată, bradikinezie și mers cu pași mici. Bradikinezia este de obicei mai importantă decât tremorul și rigiditatea. Semnele sunt simetrice de la debut, ceea ce poate ajuta în diagnosticul diferențial cu boala Parkinson.

Cel mai frecvent parkinsonismul medicamentos apare în urma administrării de neuroleptice la bolnavii psihici (clorpromazină, tioridazin, haloperidol), a antiemeticelelor (metoclopramid sau proclorperazină) sau blocaților de canale de calciu (mai ales cinarizina și flunarizina). Toate aceste substanțe acționează prin blocarea receptorilor dopaminergici centrali, de la nivelul corpului striat, diminuând astfel activarea căii directe. S-a emis ipoteza că sunt implicate și efecte presinaptice asupra neuronilor dopaminergici. Sindromul parkinsonian poate persista uneori vreme îndelungată după întreruperea medicației care l-a declanșat.

**Manifestările tardive** sunt tot *distono-diskinezii*, apărute în urma tratamentului de lungă durată cu blocați dopaminergici. Ele pot apărea în timpul tratamentului, după reducerea dozei sau chiar după întreruperea medicației. Dintre toate categoriile de manifestări discutate, acestea sunt cele mai frecvente, mergând în cazul anumitor neuroleptice până la 50% dintre cazurile la care s-au administrat. Mișcările involuntare predomină la musculatura cranială și cervicală. Uneori, pe lângă diskinezii apar și coreea, atetoză și ticurile. Explicația fiziopatologică actuală este că în urma blocării de lungă durată se dezvoltă o hipersensibilizare a receptorilor dopaminergici striatali, astfel încât cantități normale de dopamină antrenează o stimulare exagerată. Tratamentul constă în întreruperea medicației declanșatoare (dacă nu este deja întreruptă), administrarea de anticolinergice și, dacă este neapărată nevoie de antipsihotic, se prescriu în continuare neuroleptice atipice. Injecția de toxină botulinică poate fi de folos. Simptomele se atenuează, însă foarte lent (în luni sau ani).

**Sindromul neuroleptic malign** este o complicație rară și severă a tratamentului cu neuroleptice. Apare în aproximativ 1% dintre cazurile care primesc astfel de tratament, fie la începutul administrării, fie după o durată mai lungă, mai ales când este



crescută doza sau când se fac asocieri medicamentoase. Apariția sa presupune o susceptibilitate genetică<sup>133</sup>.

*Clinic*, se caracterizează prin instalarea acută a unei simptomatologii neurologice, cu rigiditate severă, uneori tremor și posturi distonice. Se produce alterarea stării de conștiență, apar febra înaltă (40-41°C), deshidratarea, leucocitoza, afectarea autonomă cu instabilitate cardio-vasculară (hipotensiune, hipertensiune, tulburări de ritm cardiac), acidoza metabolică severă însoțită de contracții musculare, creșterea enzimelor musculare (CPK, LDH, transaminaze) secundar miolizei, posibil complicată și cu insuficiență renală prin mioglobinurie. Aceasta din urmă, ca și febra ridicată și instabilitatea vegetativă, pun în pericol viața bolnavilor, care decedează în 20% dintre cazuri.

Explicația *fiziopatologică* o reprezintă blocarea receptorilor dopaminergici, atât centrali (din ganglionii bazali și diencefal), cât și periferici. Toate medicamentele care produc acest sindrom au acțiune antagonistă pe clasa D2 de receptori dopaminergici (unele și pe D1). De asemenea, polimorfismul genelor care exprimă proteinele constitutive ale receptorului D2 este candidat la explicarea susceptibilității genetice pentru acest sindrom.

*Tratamentul* se face cu agoniști dopaminergici (bromocriptină), levo-dopa, miorelaxant injectabil (dantrolen<sup>134</sup>), scăderea temperaturii prin împachetări reci, rehidratare, dializă, asistență de terapie intensivă.

Dantrolenul se mai folosește și în tratamentul *hipertermiei maligne*, afecțiune determinată de o mutație a genei care codifică o subunitate proteică a canalelor de calciu rianodinice. Clinic, aceasta este asemănătoare sindromului neuroleptic malign. În acest caz, din cauza creșterii necontrolate a calciului intracelular se declanșează contracții musculare susținute, generalizate, incontrolabile și care produc necroză musculară. Hipertermia malignă este declanșată de administrarea de halotan sau miorelaxante periferice în cadrul anesteziilor, și apare cu o frecvență de 1/50.000 de anestezii pentru adulți.

<sup>133</sup> Există o categorie mai largă de afecțiuni în care există o susceptibilitate genetică de a face o complicație la tratamentul cu un anumit medicament. Aceste afecțiuni au fost denumite *farmacogenetice*.

<sup>134</sup> Dantrolenul acționează prin blocarea receptorilor rianodinici de la nivelul reticulului endoplasmic. Activarea acestora determină eliberarea ionilor de calciu de la nivelul depozitelor intracelulare, cu creșterea concentrației intracelulare a calciului, care este necesară multor procese fiziologice, printre care și contracției musculare. În modele experimentale, noi și alții am arătat că dantrolenul exercită și proprietăți neuroprotectoare, antiapoptotice – Popescu et al, 2002.



---

# TREMORUL ESENȚIAL

**T**remorul reprezintă cea mai frecventă tulburare a controlului motor și constă în mișcări involuntare, ritmice, oscilante, stereotipe ale unui segment al corpului. Tremorul se caracterizează prin amplitudinea și frecvența acestor mișcări, care diferă în funcție de tipul de tremor. De asemenea, trebuie observate condițiile în care apare mișcarea involuntară, în funcție de care se clasifică în *tremor de repaus*, *postural* și *intențional* (sau *de acțiune*). Tremorul poate fi fiziologic sau patologic. Tremorul fiziologic este accentuat de frică, emoții, oboseală musculară, frig, consumul de stimulante. Tremorul patologic are numeroase cauze, cum sunt boli generale (tireotxicoza, feocromocitomul, encefalopatii metabolice etc.) sau neurologice (boala Parkinson, leziunile cerebeloase de diferite etiologii, neuropatiile, distoniile, tremorul esențial etc.). În acest manual vom detalia tremorul esențial. Tremorul parkinsonian a fost descris la capitolul respectiv.

**Tremorul esențial** se presupune că este o afecțiune neurochimică<sup>135</sup> a ganglionilor bazali, studiile neuropatologice de până acum nepunând în evidență leziuni la nivelul structurilor care coordonează mișcările. În 50% dintre cazuri se observă o agregare familială, ceea ce sugerează un determinism genetic<sup>136</sup> (de unde termenii de *tremor familial* sau *ereditar*). Este denumit „esențial” pentru că nu se însoțește de alte simptome neurologice. Studii recente arată că această afecțiune neurologică este heterogenă din punct de vedere etiologic, clinic și patologic. Tremorul esențial este o afecțiune frecventă<sup>137</sup>, prevalența sa fiind între 1% și 5% în

---

<sup>135</sup> Afecțiunile sistemului nervos pot fi lezionale sau neurochimice. În acestea din urmă de modifică activitatea neurotransmițătorilor, care generează un tablou clinic.

<sup>136</sup> Transmiterea este autosomal dominantă, cu penetranță înaltă.

<sup>137</sup> Tremorul esențial este mai frecvent decât boala Parkinson, fiind cea mai frecventă dintre afecțiunile controlului motor.



populația cu vârsta peste 60 de ani. Cazurile familiale debutează mai devreme, uneori chiar în decada a doua, un alt doilea vârf de frecvență a debutului situându-se în decada a patra.

Tremorul esențial apare de obicei postural și intențional (la mișcările voluntare). Poate fi uneori prezent și în repaus, însă se deosebește de tremorul parkinsonian prin faptul că întotdeauna este mai important în timpul menținerii posturii decât în repaus. Frecvența este de 4-8 Hz, fiind inferioară celei a tremorului fiziologic (7-12 Hz). Afectează în special mâinile; există însă variante de tremor esențial al capului sau ortostatic. Poate debuta simetric sau asimetric, oricum se bilateralizează în timp. Se accentuează la emoții și efort fizic și cedează la ingestia de alcool (ceea ce nu se întâmplă cu tremorul parkinsonian). Deși la început nu are caracter invalidant, cu timpul începe să interfereze cu mișcările voluntare într-atât încât afectează calitatea vieții pacienților, pentru care devin dificile activități zilnice obișnuite cum ar fi folosirea tacâmurilor, băutul din pahar, încheierea nasturilor.

**Tratamentul tremorului esențial** este departe de a fi satisfăcător. Cele mai bune rezultate se obțin cu propranolol (60-120 mg/zi) și primidonă (150-250 mg/zi). Mai pot fi folosite sotalolul, valproatul de sodiu, topiramatul, gabapentinul, clonazepamul. Medicația antiparkinsoniană nu aduce nici un beneficiu. În schimb, stimularea cerebrală profundă la nivelul nucleului ventral intermediar talamic este eficace, aducând o ameliorare spectaculoasă și rapidă.



---

## DISTONIILE

**D**istonia reprezintă o anomalie funcțională de menținere a tonusului muscular normal. În distonii apare o contracție musculară susținută care imprimă o mișcare lentă și o postură anormală, bizară, la nivelul segmentului implicat. Grupele musculare agoniste și antagoniste se activează simultan, rezultând o mișcare repetitivă, spasmodică sau de torsiune. Uneori, această activare are loc alternativ, când apare *tremorul distonic* (spre exemplu tremorul capului în distoniile cervicale). Episoadele distonice sunt declanșate adesea de mișcările voluntare. În unele cazuri apar numai în timpul unor activități anume, cum sunt cântatul la un instrument sau scrisul (crampa scriitorului).

Din punct de vedere al **etiologiei**, distoniile sunt *secundare* (simptomatice, apar în urma unor leziuni la nivelul sistemului nervos central) sau *primare* (idiopatice, afecțiuni neurochimice în care este afectată semnalizarea dopaminergică la nivelul ganglionilor bazali). Marea majoritate a distoniilor primare sunt generate de anomalii genetice.

În funcție de **distribuția** grupelor musculare afectate, distoniile se clasifică în *focale* (afectează o singură grupă musculară), *segmentare* (afectează două grupe musculare învecinate), *multifocale* (afectează două grupe musculare neînvecinate) sau *generalizate* (afectează cel puțin trei grupe musculare și au tendința de extindere). *Hemidistonia* constă în lateralizarea simptomelor la jumătate de corp.

**Distonia defomantă** (distonia musculorum deformans) este primară și generalizată și este prototipul distoniei genetice (a fost prima descrisă<sup>138</sup>). Aceasta de caracterizează prin mutația unei gene localizate pe cromozomul 9, care a primit numele de DYT1

---

<sup>138</sup> În 1911, în tratatul de neurologie redactat de către Hermann Oppenheim, neurolog german de renume.



(torsină A), dar a cărei funcție rămâne încă necunoscută. Aproximativ 50% dintre distoniile cu debut precoce se explică prin mutații de DYT1. Penetranța acestei mutații este de aproximativ 30%, primele simptome apar de obicei la vârsta de 10-15 ani la nivelul membrelor inferioare, cuprinzând apoi treptat și musculatura trunchiului și generalizându-se. Treptat apar posturile patologice tipice, cu torsiune, scolioză, cifoasă, opistotonus, care se agravează în partea a doua a zilei și cedează uneori în repaus. În timp se ajunge la atitudini grotești, care au și inspirat numele de distonie deformantă, cu mișcări de răsucire forțată ale capului, trunchiului și membrelor. Distonia poate fi agravată de stres sau anxietate și se ameliorează cu relaxarea și în timpul somnului. Astăzi sunt descrise peste 10 gene ale căror mutații duc la distonii genetice însă frecvența acestora este mult mai mică față de mutațiile DYT1.

**Distoniile craniocervicale** sunt focale și în majoritatea cazurilor idiopatice. *Blefarospasmul* este relativ frecvent și se caracterizează prin clipit frecvent și închidere involuntară, uneori forțată, a fantelor palpebrale. De obicei este prezent bilateral, poate prezenta un grad de asimetrie. La debut este declanșat numai de anumiți stimuli (lumină puternică, emoții, oboseală), ulterior apărând spontan și frecvent, iar în cazurile grave ochii pot rămâne închiși forțat chiar mai multe ore. Blefarospasmul nu trebuie confundat cu ptoza palpebrală, infecțiile adiacente globului ocular sau hemispasmul facial. Blefarospasmul se poate asocia unori *distoniei oro-mandibulare* (sindromul Meige). În acest caz se asociază deschiderea forțată a gurii, protruzia limbii, mișcări continue ale maxilarului și grimase. Uneori sunt prezente contracții distonice și la nivelul musculaturii laringelui și faringelui, care determină deficite deranjante ale vorbitului și alimentației. *Distoniile cervicale* sunt distonii focale ale grupelor musculare cervicale și se caracterizează prin posturi anormale ale capului și gâtului. În funcție de postura adoptată de extremitatea cefalică, acestea poartă denumiri diferite, și anume: *torticolis* (rotirea capului către o parte), *laterocolis* (înclinarea capului către o parte), *anteorcolis* (flexia, aplecarea capului în față) sau *retrocolis* (extensia, aplecarea capului în spate). Aceste posturi pot fi continue, susținute sau de tip spasmodic. Pacienții resimt de obicei durere și disconfort, din cauza contracției musculare prelungite. Ca și în alte distonii focale, contracțiile musculare cedează uneori la atingerea ușoară a anumitor zone, cum sunt bărbia sau tâmpla, pacienții folosind adesea asemenea „trucuri senzitive” pentru a se re poziționa. Evoluția acestor distonii



este imprevizibilă, însă în majoritatea cazurilor, în 5 ani de la debut se atinge un platou de intensitate, după care rămân staționare din punct de vedere al gravității clinice. Grupele musculare afectate, în fiecare tip de distonie cervicală sunt prezentate în tabelul 9.

Tabelul 9. Tipurile de distonii cervicale

Tipul distoniei cervicale	Grupele musculare afectate
<b>Torticolis</b>	M. sternocleidomastoidian contralateral, m. splenius capitis ipsilateral
<b>Laterocolis</b>	M. laevator scapulae, m. splenius capitis ipsilateral ipsilateral
<b>Anterocolis</b>	M. scaleni, m. sternocleidomastoidieni (bilateral)
<b>Retrocolis</b>	M. splenius capitis, fasciculele superioare al m. trapez (bilateral)

*Hemispasmul sau paraspasmul facial* este adesea o distonie secundară, având drept cauză tumori de unghi ponotocerebelos, tumori intranevraxiale, conflicte neurovasculare (anevrisme sau dilatări vasculare anormale la acest nivel), care afectează nucleul sau traiectul nervului facial sau complicația unei pareze faciale periferice, dar poate fi și manifestarea unei distonii primare.

**Tratamentul distoniilor** nu este curativ, ci doar simptomatic. În primul rând este necesară stabilirea caracterului primar sau secundar al distoniei. Pentru distoniile secundare trebuie administrat tratament etiologic în funcție de afecțiunea de bază, de care și depind prognosticul și evoluția.

Dintre opțiunile terapeutice medicamentoase, rezultatele cele mai bune se obțin prin injectarea de *toxina botulinică* în grupele musculare afectate. Aceasta realizează o blocare presinaptică a transmiterii colinergice, împiedicând exocitoza veziculelor cu acetilcolină la nivelul sinapsei neuromusculare. Toxina botulinică folosită în prezent este sintetizată artificial și foarte bine purificată, fiind de două tipuri: A (Botox, Dysport) și B (Myobloc). Injectarea se face în doze mici, efectul apare în 7-10 zile și durează 2-3 luni. Treptat, contractia distonică reapare, astfel încât în majoritatea cazurilor sunt necesare injectări repetate la interval de 3-4 luni. Efectul advers semnificativ al acestor injectări este pareza mușchilor injectați, atunci când se folosește o doză prea mare de toxină botulinică.

Anticolinergicele și benzodiazepinicele pot fi de folos administrate cronic, mai ales asociate injectării de toxină botulinică. În clinica noastră folosim cu rezultate bune *trihexifenidilul* (Romparkin, tablete de 2 mg) și *clonazepamul* (Rivotril, tablete de 0,5 mg și 2 mg)



în dozele cele mai mari tolerate de către pacient. Contraindicațiile principale ale anticolinergicilor sunt glaucomul și retenția urinară, iar ca efecte adverse pot apărea grețuri, amețeli, gură uscată. Efectul advers principal al benzodiazepinelor este somnolența, care de multe ori obligă la limitarea dozei.

Nu trebuie neglijat rolul reeducării funcționale a grupelor musculare la pacienții cu distonie. *Kinetoterapia* trebuie ideal efectuată în combinație cu celelalte metode terapeutice. Exercițiile nu trebuie efectuate excesiv, până la oboseală musculară, întrucât pot declanșa contracturi reflexe (activarea reflexului miotatic). De asemenea, kinetoterapia nu trebuie începută în perioada de contracție distonică severă, ci se face, ideal, după o ameliorare prin administrarea tratamentului medicamentos.

*Tratamentul chirurgical* este rezervat cazurilor severe, care nu se ameliorează suficient prin mijloacele terapeutice obișnuite. Acesta constă în secționarea selectivă a rădăcinilor nervilor spinali care inervează grupele musculare afectate. De asemenea, au fost raportate și primele serii de cazuri de distonie primară generalizată la care s-a intervenit prin stimulare cerebrală profundă, cu ameliorare semnificativă.

Medicament	Indicații	Contraindicații	Efecte adverse
Anticolinergici	Distonii musculare	Glaucom, retenție urinară	Grețuri, amețeli, gură uscată
Benzodiazepine	Distonii musculare	Depresie respiratorie	Somnolență
Levodopa	Distonii musculare	Hipotensiune ortostatică	Halucinații, dischinezi
Antispasmodice	Distonii musculare	Depresie respiratorie	Somnolență



# COREEA

**C**oreea<sup>139</sup> se caracterizează prin mișcări involuntare, continue, neregulate, bruște, la întâmplare, care afectează de obicei partea distală a membrilor și par să treacă de la o parte a corpului la alta. Aceste mișcări involuntare sunt uneori elaborate și se integrează în mișcările voluntare ale individului afectat al cărui comportament motor devine bizar. În unele situații, mișcărilor coreice se asociază o componentă distonică distală la nivelul membrilor, situație pentru care se folosește termenul clinic de *coreoatetoză*.

**Etiologia** coreei este variată, cauzele fiind genetice, metabolice, medicamentoase, toxice, imunologice, traumatiche, vasculare, infecțioase. Dintre acestea, cele mai frecvente și mai bine studiate rămân boala Huntington și coreea acută Sydenham. Coreele mai sunt împărțite în *primare* (cele cu determinism genetic sau din bolile neurodegenerative) și *secundare* (cele apărute ca urmare a unei alte afecțiuni, a medicamentelor sau a toxicelor). Tabelul 10 prezintă cauzele și tipurile de coree.

Tabelul 10. Cauze și tipuri de coree

Genetice/ degenerative	Imunologice	Medicamentoase /toxice	Metabolice	Alte tipuri
Boala Huntington	Coreea Sydenham	Diskinezia tardivă <sup>140</sup>	Gangliozidoze	Boala cerebrovasculară
Neuroacantocitoza	Coreea gravidelor	Cocaină	Boala Leigh <sup>141</sup>	Scleroza multiplă

<sup>139</sup> Termenul de coree provine din latinescul *choreus*, care înseamnă dans.

<sup>140</sup> Apare ca o complicație a tratamentului cu neuroleptice.

<sup>141</sup> Afecțiune generată de deficiența de citocrom-oxidază mitocondrială, caracterizată de obicei de mutații ale genei SURF1, care induce neurodegenerare la nivelul ganglionilor bazali și trunchiului cerebral.



continuare

Coreea ereditară benignă	Lupusul sistemic	Anti-depresive triciclice, anticonvulsivante	Tulburări ale metabolismului aminoacizilor	Encefalopatia anoxică
Ataxia cu teleangiectazie	Sindromul anticorpilor antifosfolipidici	Simpatomimetice	Boala Lesch-Nyhan <sup>142</sup>	Traumatismul craniocerebral
Boala Wilson	Reacții imune post-vaccinale	Levo-dopa și agoniști dopaminergici	Hiperglicemia noncetozică hiperosmolară	Encefalită (herpetică, HIV)
Atrofia dentato-rubro-palido-luysiană		Monoxid de carbon		Post icter nuclear

**Fizopatologia** coreei este ușor de înțeles dacă folosim cunoștințele despre neurocircuitele ganglionilor bazali. Opusă ca situație bolii Parkinson, coreea este o afecțiune *hiperkinetică*. În acest caz, inhibiția striatului asupra globului palid extern (calea indirectă) este diminuată, consecutiv cu inhibiția exagerată a nucleului subtalamic, care la rândul său nu mai stimulează globul palid intern. În consecință, efectul inhibitor al globului palid intern asupra buclei talamocorticale este redus, apare o predominantă a stimulării căii directe, rezultatul fiind o activare excesivă a cortexului motor (figura 16).

**Coreea Sydenham<sup>143</sup> (reumatismală)** este o formă de encefalită acută care apare ca urmare unei reacții autoimune declanșate de infecția cu streptococi de grup A  $\beta$ -hemolitici. În urma sintezei sistemice de anticorpi are loc o reacție încrucișată prin care sunt recunoscute antigene proprii ale celulelor de la nivelul ganglionilor bazali. Datorită tratamentelor antibiotice eficiente și corect efectuate, în țările dezvoltate incidența acestui tip de coree a scăzut semnificativ. Clinic, apare la copii peste 5 ani și este de două ori mai frecventă la sexul feminin. Primul eveniment clinic decelabil anamnestic este faringita, urmată de febra reumatismală

<sup>142</sup> Afecțiune caracterizată prin deficiența unei enzime, denumite hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferază. Apare o producere crescută de acid uric, tulburare metabolică intracelulară cu repercusiuni la nivelul sistemului nervos central, cu retard mental, comportament autoagresiv, distonie severă și coreoatetoză.

<sup>143</sup> Descrisă de către doctorul englez Thomas Sydenham, în 1686. Legătura dintre coree și reumatismul articular acut a fost făcută mai târziu (Cheadle, 1889). Coreea Sydenham a mai fost denumită coreea minor sau coreea juvenilă.



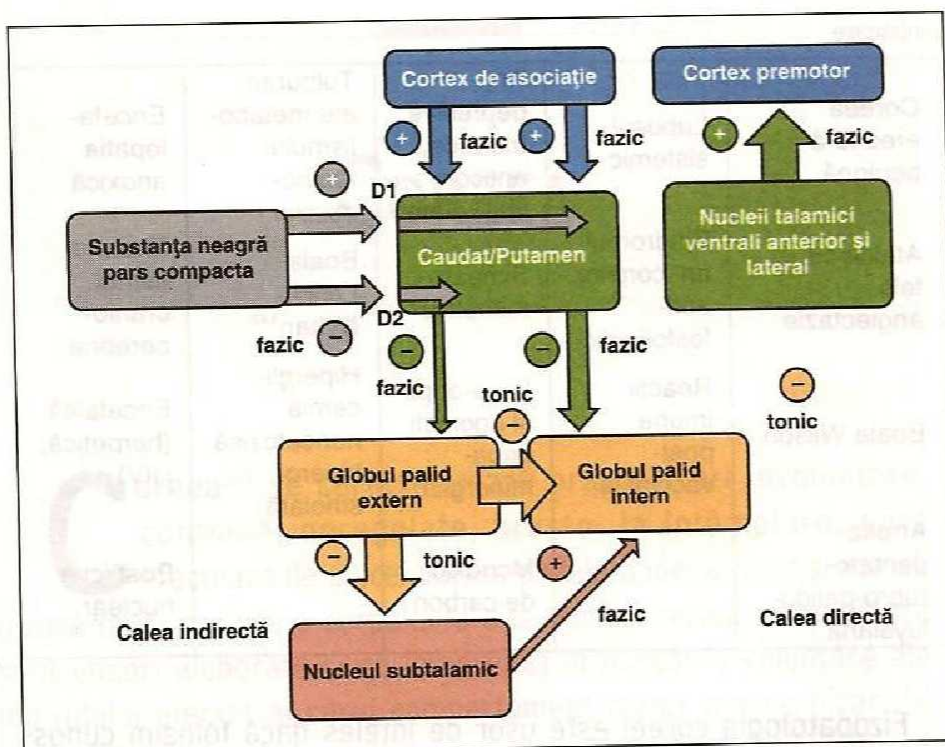


Figura 16. Alterarea funcționării neurocircuitelor ganglionilor bazali în coree.

Semnele de minus și plus se referă la caracterul inhibitor sau excitator al conexiunilor. Săgețile îngroșate reprezintă o activitate crescută față de normal, iar cele subțiri o activitate diminuată față de normal (de comparat cu figura 10). Pe scurt, apare o diminuare a activității căii indirecte. Scade inhibiția exercitată de către putamen și caudat asupra globului palid extern, care, în consecință, inhibă excesiv atât globul palid intern, cât și nucleul subtalamic, iar acesta, la rândul lui, își scade stimularea asupra globului palid intern. Inhibarea excesivă a globului palid intern duce la scăderea inhibiției nucleilor talamici, care stimulează excitator în exces cortexul motor, rezultatul fiind de „prea multă mișcare“.

și, la un interval de săptămâni până la luni, de apariția unor mișcări involuntare la nivelul extremităților, cu aspect de „dans“ care se accentuează în context emoțional și dispar în timpul somnului. Mișcările sunt bruște și ample, uneori de intensitate balică sau izolate alteori generalizate, și sunt întotdeauna însoțite de hipotonie musculară importantă<sup>144</sup>. Adesea, tabloul clinic include și modificări de comportament, cu irascibilitate, scăderea atenției și a capacității de concentrare sau învățare. *Evoluția naturală* a afecțiunii este variabilă: la unii indivizi este autolimitată cu rezoluție spontană a simptomelor în luni sau ani, iar la alții apar recurențe sau rămân deficite neurologice permanente. Având în vedere complicațiile obișnuite ale infecției streptococice și reumatismului articular acut,

<sup>144</sup> În vechea clasificare a sindroamelor extrapiramidale, coreea era clasificată ca sindrom hipoton-hiperkinetic (spre deosebire de sindromul parkinsonian, hiperton-hipokinetic).



toți pacienții trebuie investigați pentru funcțiile cardiacă și renală. **Tratamentul coreei Sydenham** include administrarea mai multor medicamente care vizează etiologia, mecanismele patogene și simptomele afecțiunii. *Tratamentul etiologic* se face cu antibiotice eficiente împotriva streptococului  $\beta$ -hemolitic, cum sunt penicilina (în forme orale, injectabile și de depozit pentru profilaxia recurențelor) sau eritromicina (pentru cei alergici la penicilină). *Tratamentul patogenic* se face cu antiinflamatorii și întrucât cele nesteroidiene au o eficacitate redusă se recurge la corticoterapie. De obicei se administrează prednison în doză de 0,75-1 mg/kgc, timp de 6-8 săptămâni, după care se reduce progresiv. *Tratamentul simptomatic* urmărește ameliorarea mișcărilor involuntare și agitației. De elecție se folosește valproatul de sodiu, în doză de 10-15 mg/kgc. Se mai pot utiliza neurolepticele de tipul haloperidolului, risperidona, tetrabenazina, când valproatul nu este eficace.

**Coreea gravidelor** se aseamănă patogenic și clinic cu coreea Sydenham. De obicei apare în contextul modificărilor hormonale din timpul sarcinii, la gravide care au avut reumatism articular acut sau care și-au administrat mult timp anticoncepționale orale. Alteori poate fi primul semn clinic care demască o boală de colagen sau sindromul de anticorpi antifosfolipidici. De aceea, întotdeauna trebuie făcute investigații suplimentare cu scopul de a lămurii etiologia afecțiunii. Evoluția este favorabilă cu rezoluție a simptomatologiei postpartum, iar tratamentul este similar cu cel al coreei reumatismale.

**Boala Huntington**<sup>145</sup> este o afecțiune neurodegenerativă, cronică, progresivă și reprezintă cea mai frecventă cauză de coree primară. Prevalența sa în Europa și SUA este de 5-10 cazuri/100.000 de locuitori. De la debutul afecțiunii, supraviețuirea medie este de 15 ani. Este o boală genetică care se transmite autosomal dominant cu penetranță completă<sup>146</sup>. Gena responsabilă se găsește la capătul brațului scurt al cromozomului 4 (4p16.3) și se numește IT15. Defectul genetic constă în repetiția anormală a tripletului nucleotidic CAG<sup>147</sup>, care codifică glutamina. Proteina codificată de IT15 se numește *huntingtină* și funcția ei normală nu este cunoscută încă.

<sup>145</sup> Descrisă de către doctorul american George Huntington în 1872.

<sup>146</sup> Termenul de penetranță completă, care este folosit de mai multe ori în acest manual, semnifică faptul că toți indivizii care poartă o anumită mutație genetică dezvoltă, mai devreme sau mai târziu, boala respectivă (evident dacă decesul nu survine precoce din altă cauză).

<sup>147</sup> CAG = citozină-adenină-guanină.



Pragul critic de apariție a bolii este repetarea de minimum 35 de ori a tripletului CAG, ceea ce se soldează cu o secvență lungă poligultaminică în moleculele de huntingtină. Cu cât acest lanț este mai lung, cu atât debutul bolii este mai precoce. Se știe faptul că de la o generație la alta se întâmplă această amplificare a repetiției CAG, fenomenul de debut din ce în ce mai timpuriu fiind numit *anticipație*.

• *Fiziopatologie.* Nemaiputând fi epurată de către sistemul ubicuitină-proteazom, huntingtina modificată se acumulează inițial intracitoplasmatic. Ulterior, după un proces de proteoliză selectivă, este transportată la nivel nuclear, unde formează agregate care în final duc la moarte neuronală<sup>148</sup>. Pierderea neuronală este localizată predilect în anumite regiuni ale sistemului nervos central, nucleul caudat și putamenul fiind cei mai afectați, ceea ce se evidențiază și macroscopic la examenul neuropatologic. Din punct de vedere neurochimic, afecțiunea se caracterizează printr-o marcată scădere a cantităților de GABA și de glutamat-decarboxilază<sup>149</sup> la nivelul ganglionilor bazali. Nivelurile de acetilcolină, enkefalină și substanță P sunt și ele reduse.

• *Manifestările clinice* ale bolii sunt atât psihiatrice, cât și neurologice. Debutul afecțiunii se situează de obicei între 35 și 45 de ani. Cu cât debutul este mai devreme, cu atât progresia bolii e mai rapidă și tabloul clinic este dominat de tulburarea cognitivă. Dimpotrivă, debutul tardiv se exprimă clinic predominant prin coree. Tot în *faza inițială* a bolii apare tulburarea de comportament, cu iritabilitate, impulsivitate, agresivitate, deficit de atenție, tulburare de concentrare, schimbarea structurii de personalitate. Igiena devine deficitară, pacienților le diminuează inițiativa, au uneori un comportament sexual nepotrivit, sunt certăreți, toate acestea ducând la alterarea relațiilor sociale. Apar mișcări involuntare de tip coreic și atetozic, uneori însoțite de distonie și akinezie. De obicei simptomele psihiatrice le preced pe cele neurologice. În *faza intermediară* a evoluției are loc agravarea progresivă a tulburării cognitive, până la stadiul de demență. Se asociază tulburarea de mers („mers de paiată”) și căderile frecvente, care uneori duc la traumatisme cranio-cerebrale cu urmări semnificative. *Faza avansată* se caracterizează prin adăugarea la tabloul clinic a

<sup>148</sup> Boala Huntington face și ea parte dintre proteinopatii, alături de boala Alzheimer, boala Parkinson și alte boli neurodegenerative.

<sup>149</sup> Glutamat-decarboxilaza este enzima care sintetizează GABA din glutamat.



pierderii în greutate până la cașexie, afectarea gravă a controlului motor. Coreea este în general înlocuită progresiv de akinezie. Decesul se produce prin hematoame intracraniene posttraumatice, prin suicid în episoade depresive majore sau prin complicații ale statului la pat în cazul celor imobilizați în stadiile finale.

Există și o formă juvenilă de boală, cu debut înainte de 20 de ani, denumită varianta Westphal, cu un tablou clinic diferit, constând în bradikinezie, hipertonie, mioclonus, tremor intențional și crize epileptice. Aceasta formă este gravă și rapid progresivă

*Tratament etiologic* nu există în boala Huntington. Simptomatic se poate încerca valproatul de sodiu, la care o parte dintre pacienți răspund. Mai pot fi folosite neurolepticele, haloperidolul sau tiapridalul, cu risc de a produce diskinezie tardivă care să agraveze tabloul clinic motor.

Astăzi este posibil diagnosticul prenatal al afecțiunii, încă din luna a doua de sarcină. Constă în analiza structurii genei IT15, cu determinarea numărului de triplete CAG.



---

# BOALA WILSON

**B**oala Wilson sau degenerescenta hepatolenticulară<sup>150</sup> este o boală ereditară cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată printr-o tulburare biochimică în metabolismul cuprului. Acesta se acumulează în cantități însemnate la nivelul ficatului și sistemului nervos central, ducând la ciroză și neurodegenerare la nivelul corpului striat. Gena mutantă este localizată pe cromozomul 13 și codifică o proteină transportoare a cuprului la nivel hepatic (ATP7B), cu funcție de eliminare a cuprului în căile biliare.

**Metabolismul cuprului.** Cuprul are multiple roluri în organism, printre care transferul de electroni în căile respirației celulare, apărarea antioxidantivă, sinteza pigmentilor, hoemostazia fierului, sinteza de proteine. Nivelurile de cupru din organism se mențin prin absorbția intestinală și excreția biliară. Odată absorbit, cuprul ajunge la nivelul circulației hepatice și este transferat în hepatocite. Acestea reglează homeostazia lui, excretând excesul în bilă, prin molecule transportoare specializate și transferând în circulația sistemică necesarul pentru funcțiile sale la nivel tisular. În plasmă, cuprul circulă legat de ceruloplasmină, sintetizată tot la nivel hepatic. Gena care codifică ceruloplasmina este situată pe cromozomul 3 și nu are legătură cu gena bolii Wilson. Defectul proteinei transportoare influențează însă și secreția plasmatică de ceruloplasmină, care se reduce. În plus, ceruloplasmina care nu leagă cuprul este rapid degradată în sângele periferic, astfel explicându-se nivelurile plasmatică scăzute ale acestei proteine în boala Wilson.

---

<sup>150</sup> Descrișă de către neurologul britanic Samuel Alexander Kinnier Wilson în 1912, în teza sa de doctorat de 211 pagini susținută la Universitatea din Edinburgh, Scoția, cu titlul: „Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver”. Acesta a introdus termenul de „extrapiramidal” în neurologie și a atras atenția asupra importanței ganglionilor bazali.



**Fiziopatologia bolii Wilson.** Ca o consecință a pierderii capacității hepatice de a fi excretat biliar, cuprul se acumulează la nivelul ficatului, creierului, cordului, rinichiului și corneei. Această acumulare la nivelul citoplasmei hepatocitelor duce la necroză celulară și eliminarea cuprului în plasmă, care, fiind în exces, continuă să se depoziteze în țesuturile extrahepatice, inclusiv în ganglionii bazali, cortex, trunchi cerebral și cerebel, unde determină moarte neuronală progresivă. Pe lângă manifestările neurologice, boala produce ciroză hepatică și nefropatie interstițială, cu insuficiență renală la persoane tinere, în final. Ocular, cuprul se depune la nivelul cristalinului (aspect „în floarea soarelui”) și în membrana bazală a corneei (inelul Kayser-Fleischer). Inelul Kayser-Fleischer nu este patognomonic, însă regula este că dacă există semne neurologice de boală, prezența inelului este obligatorie. Debutul bolii hepatice se produce de obicei între 8 și 16 ani.

**Manifestările clinice neurologice** le preced pe cele generale în aproximativ jumătate din cazuri, mai ales când debutul este tardiv, în decadele a treia sau a patra de viață. Simptomele neurologice apar rar înainte de vârsta de 12 ani. Apar mișcări involuntare cu o *componentă distonică* importantă. *Tremorul* este predominant intențional, de tip cerebelos, cu agravare la finalul mișcării voluntare și recul. Acest tip de tremor este explicat și prin activarea concomitentă a grupelor musculare agoniste și antagoniste (deficit uneori evidențiat și prin imposibilitatea de a scoate limba la comandă). Adesea, primele semne neurologice constau în *dizartrie* și *disfagie*. Vorbitorul variază de la cel cu viteză mare, exploziv, la cel târăganat și uneori se însoțește de hipofonie. Dizartria este foarte frecventă ca simptom, astfel încât toți pacienții tineri cu o tulburare de pronunție inexplicabilă ar trebui evaluați pentru boala Wilson. *Hipertonie extrapiramidală* este prezentă atât la nivel axial, cât și cefalic și în segmentul proximal al membrilor. Această rigiditate invalidează progresiv bolnavii. Tulburările psihice apar invariabil, uneori de la debut, alteori pe parcursul evoluției. Apar o modificare progresivă a personalității, depresie, iritabilitate, labilitate emoțională. Demența nu se asociază cu boala Wilson.

**Notă clinică.** La orice distonie focală sau segmentară cu debut la tânăr de 10-15 ani trebuie făcut diagnostic diferențial cu boala Wilson!

**Diagnosticul** bolii este esențial să fie cât mai precoce, având în vedere că tratamentul este eficace. În copilărie, primele manifestări



sunt date de obicei de afecțiunea hepatică, vârsta obișnuită de prezentare fiind de 10-12 ani. Dimpotrivă, cei la care boala debutează cu semne neurologice se prezintă cu cel puțin o decadă mai târziu.

Nivelurile de ceruloplasmină serică sunt scăzute la peste 90% dintre pacienți. Nivelul cuprului seric este scăzut, iar cuprul urinar este crescut. Examenul oftalmologic decelează inel Kayser-Fleischer la toți pacienții care prezintă simptomatologie neurologică. Nivelurile transaminazelor serice sunt crescute la cei cu boală activă hepatică. Prin biopsie hepatică se poate detecta acumularea hepatică a cuprului, dar aceasta este rareori necesară pentru tranșarea diagnosticului. Sumarul de urină poate decela glicozurie și aminoacidurie în stadiile incipiente de afectare renală.

Imageria cerebrală poate aduce informații folositoare diagnosticului. Astfel, la tomografia computerizată cerebrală se poate pune uneori în evidență o discretă hipodensitate sau atrofie la nivelul putamenului bilateral ori ștergerea desenului caracteristic al ganglionilor bazali. Examenul IRM cerebral este mult mai sensibil, demonstrând hiperintensități în secvența T2 la nivelul ganglionilor bazali, cerebelului, talamusului și substanței albe, atrofie corticală și dilatarea sistemului ventricular cerebral. Ecocardiografia trebuie efectuată, diagnosticând uneori cardiomiopatie.

**Prognosticul** este rezervat pentru cei care prezintă insuficiență hepatică fulminantă (decèdează în procent de 70%) și pentru cei care ajung la o afectare hepatică severă înainte de a începe tratamentul, cu ciroză complicată cu varice esofagiene. Dacă nu este tratată, boala Wilson este letală. După începerea tratamentului, ameliorarea simptomatologiei începe după 5-6 luni și continuă până la 2 ani, când situația clinică devine staționară. Se consideră în general că simptomele care nu s-au remis după 2 ani de tratament nu se mai remit.

**Tratamentul** bolii se face cu chelatori de cupru. Cel mai folosit preparat este D-penicilamina (Cuprenil, comprimate de 250 mg), care se titrează progresiv până la dozele eficiente de 1 g/zi. Alte medicamente folosite sunt tetramolibdatul de amoniu, care blochează absorbția cuprului din intestin și se leagă de cuprul tisular, inactivându-l, și acetatul de zinc care interferează, de asemenea, cu absorbția intestinală. În plus, se recomandă excluderea din alimentație a alimentelor bogate în cupru (ciuperci, ficat, fructe de mare, ciocolată, nuci). Aportul de cupru nu trebuie să depășească 1 mg/zi. Cazurile de boală Wilson complicate cu ciroză au indicație pentru transplant hepatic.



---

# EPILEPSIA

**E**pilepsia este o boală neurologică cronică frecventă, caracterizată prin crize epileptice recurente neprovocate, prevalența acesteia fiind estimată la aproape 1%<sup>151</sup>. Incidența epilepsiei are două vârfuri de frecvență, primul până la 18 ani, iar al doilea după 65 de ani, dar afecțiunea poate debuta la orice vârstă. Incidența epilepsiei este de două ori mai mare în țările în curs de dezvoltare față de țările dezvoltate. Ambele sexe și toate rasele sunt afectate, fără diferențe majore. Se estimează că între 5% și 10% dintre oameni au pe parcursul vieții cel puțin o criză epileptică<sup>152</sup>. Pacienții epileptici au și o mortalitate semnificativ mai mare decât indivizii sănătoși de aceeași vârstă, din cauza afecțiilor cerebrale asociate cu unele cazuri, a urmării crizelor epileptice în circumstanțe periculoase, a stării de rău epileptic, cât și a creșterii numărului cazurilor de suicid.

**Fiziopatologia epilepsiei.** *Epileptogeneza* are la bază, pe de o parte, o excitabilitate neuronală anormală (modificarea caracterelor depolarizării și repolarizării membranelor neuronale), iar pe de altă parte, dezvoltarea neurocircuitelor aberante. Hiperexcitabilitatea duce la descărcări neuronale excesive, iar neurocircuiturile patologice propagă aceste descărcări la nivelul unor populații neuronale largi, ajungându-se la o sincronizare neuronală nefirească<sup>153</sup>. Pentru excitabilitate neuronală, un rol hotărâtor îl au canalele ionice membranare și proteinele care intră în constituția acestora. Depolarizarea neuronală, declanșată de către neuro-

---

<sup>151</sup> Din datele Organizației Mondiale a Sănătății, în lume există 50 de milioane de oameni care suferă de epilepsie.

<sup>152</sup> O singură criză de epilepsie nu echivalează cu diagnosticul de epilepsie, trebuie făcută diferența între criză și boală.

<sup>153</sup> Sincronizarea fiziologică a descărcărilor rețelelor neuronale este implicată în activitatea cerebrală curentă. Doctorul german Wolf Singer, de la institutul Max Planck, este unul dintre inițiatorii teoriei oscilației și sincronizării rețelelor neuronale (pentru review, vezi Singer W, 1999).



transmițătorii excitatori, are loc prin deschiderea canalelor de  $\text{Na}^+$  și  $\text{Ca}^{2+}$  și de aceea, majoritatea substanțelor cu proprietăți anti-epileptice acționează prin blocada acestor canale. În plus, proteinele care intră în constituția canalelor ionice pot fi anormale, așa cum se întâmplă în mutațiile genetice care se asociază cu anumite forme de epilepsie. Din punct de vedere structural, două zone ale creierului sunt capabile să dezvolte proprietăți epileptogenice: hipocampul și neocortexul. La nivelul dendritelor și somei neuronilor de la acest nivel se găsesc numeroase sinapse excitatorii și inhibitorii. În mod normal, controlul descărcărilor este menținut prin distribuția spațială a acestor sinapse: cele excitatorii sunt poziționate predominant distal și cele inhibitorii predominant proximal, la nivelul somei sau la emergența axonală. Modificarea acestei distribuții, spontan sau în urma unei afecțiuni cerebrale, poate schimba raportul dintre sinapsele excitatorii și cele inhibitorii, ducând la apariția unei populații neuronale cu un prag de excitabilitate mai coborât, care descarcă impulsuri anormale. O asemenea populație neuronală ajunge să formeze ceea ce este cunoscut ca *focar epileptic*. În plus, în anumite situații patologice, poate exista un exces de neurotransmițători excitatori (glutamat, aspartat) care să modifice echilibrul potențialului neuronal de membrană.

**Definiții.** *Criza epileptică* este un eveniment clinic rezultat în urma descărcărilor neuronale anormale și excesive și este întotdeauna un semn de afectare corticală. Simptomatologia clinică a crizelor epileptice este paroxistică, durata acestora nefiind în majoritatea cazurilor mai mare de 2 minute. În funcție de zona cerebrală afectată, crizele se pot manifesta cu semne motorii, senzitive, senzoriale, vegetative, psihice și poate apărea alterarea stării de conștiință. Aceste semne sunt uneori percepute de pacienți, altele pot fi observate numai de martori.

*Epilepsia*<sup>154</sup> se definește ca apariția a minimum două crize epileptice neprovocate de cauze medicale identificabile și tendința la recurența crizelor. Crizele trebuie să fie la distanță în timp, de minimum 24 de ore. De asemenea, convulsiile febrile nu se iau în considerare în această definiție. Epilepsia poate fi idiopatică, criptogenică sau simptomatică (secundară). *Epilepsia idiopatică* este

<sup>154</sup> Această afecțiune este cunoscută din vechime și, de-a lungul istoriei, multe persoane celebre au suferit de epilepsie. Un astfel de exemplu este Iulius Cezar, care, din descrierile vremii, suferea de crize parțiale complexe. Alte exemple sunt Alexandru cel Mare, Napoleon Bonaparte, Ludwig van Beethoven, Nicolo Paganini, Fiodor Mihailovici Dostoievski și Lewis Carroll.



frecventă la copii (sub 18 ani) și se exprimă sub formă de *sindroame epileptice*, care au cauză genetică, au o vârstă caracteristică de debut, tablou clinic și electroencefalografic bine definite. *Epilepsia criptogenică* este cea care debutează la vârsta maturității însă nu se poate identifica o cauză în urma investigațiilor medicale. *Epilepsia simptomatică* se asociază cu boli care afectează sistemul nervos central sau cu agresiuni trecute, cunoscute a crește riscul de dezvoltare a epilepsiei. Crizele epileptice simptomatice pot apărea *acut* (la maximum 1 săptămână de la manifestările afecțiunii care o determină) sau *la distanță* (la mai mult de 1 săptămână de evenimentul declanșator). Crizele epileptice care însoțesc în evoluție encefalita herpetică sunt un exemplu de crize simptomatice acute iar crizele care apar la 6 luni după o traumă cerebrală exemplifică crizele simptomatice la distanță.

Deși electroencefalografia și imagieria cerebrală sunt importante în investigarea pacienților, trebuie reținut că diagnosticul epilepsiei este în primul rând clinic și anamneza are un rol foarte important. Istoricul trebuie luat atât de la pacient, cât și de la persoanele care au observat criza.

**Etiologia epilepsiei.** Pentru cazurile în care se poate stabili o etiologie (epilepsia simptomatică), aceasta este în general corelată cu vârsta la care a debutat afecțiunea. Astfel, pentru un debut *sub 3 ani*, putem avea drept cauze suferința prenatală, anomaliile congenitale (malformații), trauma cerebrală, neuroinfecțiile și bolile metabolice ereditare. *Între 3 și 20 de ani* se întâlnesc mai frecvent anomaliile congenitale, trauma cerebrală, neuroinfecțiile, tumorile cerebrale. *După 20 de ani* (așa-numita epilepsie cu debut tardiv), avem drept cauze frecvente trauma cerebrală, tumorile cerebrale, encefalopatiile metabolice, intoxicațiile, boala cerebro-vasculară, neuroinfecțiile.

**Clasificarea crizelor epileptice.** Din punct de vedere clinic, crizele sunt la fel de diverse pe cât este creierul uman. Pot să fie simple sau complicate, pot sau nu să afecteze starea de conștientă, pot afecta orice parte a corpului și pot avea orice natură. Crizele epileptice sunt clasificate în funcție de comportamentul din timpul crizei și de caracterele electroencefalografice. Același tip de crize poate avea etiologii diferite și se poate regăsi în sindroame epileptice diferite (clasificarea crizelor epileptice și clasificarea epilepsiei sunt distincte și nu trebuie confundate). Prima diferențiere care trebuie făcută este între *crizele parțiale sau focale*, în care descărcările paroxistice sunt limitate la un singur emisfer cerebral și *crizele*



*generalizate* (sau *primar generalizate*) în care aceste descărcări se extind la nivelul ambelor emisfere de la început. Trebuie menționat că și crizele parțiale se pot generaliza uneori după ce debutează (*crize secundar generalizate*).

*Crizele parțiale* se caracterizează prin păstrarea (cel puțin inițial) a stării de conștiență și se clasifică în *simple* (atunci când starea de conștiență nu este modificată) sau *complexe* (atunci când starea de conștiență este modificată<sup>155</sup>). Crizele parțiale pot fi motorii (focale motorii, focale motorii cu marș sau așa-numitele crize jacksoniene, versive<sup>156</sup>, posturale, fonatorii), senzitive (parestezii), vertiginose, vizuale, auditive, olfactive sau gustative (sub formă de halucinații), cu semne vegetative (senzație de gol în stomac, hiperemie, transpirație, paloare) sau cu simptome psihiatrice.

*Crizele generalizate* se caracterizează prin abolirea stării de conștiență și semne motorii și electrice bilaterale de la debut. Acestea pot fi mioclonice, tonice, tonico-clonice, atone, crize de absență tipice sau atipice. Absențele tipice se caracterizează printr-un traseu electric cu complexe vârf-undă simetrice, regulate, cu frecvență de 3 Hz și pot să asocieze, pe lângă debutul brusc și abolirea stării de conștiență, automatisme motorii, clonii, atonie sau simptome vegetative. Absențele atipice au un debut sau un sfârșit mai puțin abrupt, traseul electric demonstrează complexe vârf-undă lente neregulate și modificările de tonus sunt mai importante.

**Diagnosticul diferențial al crizelor epileptice** este important și nu întotdeauna facil. Adesea, medicii neurologi se găsesc în situația de a deosebi prin anamneză sau tablou clinic o criză epileptică de una non-epileptică. Printre afecțiunile care pot determina cel mai frecvent manifestări asemănătoare crizelor epileptice, se găsesc:

1. *Sincopa*, caracterizată de pierderea stării de conștiență în urma scăderii tensiunii arteriale și bradicardiei, de obicei mediate de nervul vag. În acest caz, de obicei abolirea conștienței este graduală și nu bruscă, pacienții sunt în ortostațiune când apare criza, simt întâi amețeală, se țin de obiectele din jur. De multe ori sincopa este provocată de o stare emoțională negativă. Sincopa poate fi produsă de tuse

<sup>155</sup> În acest tip de criză pacientul nu mai reacționează normal la stimulii din mediul exterior și ulterior nu poate evoca desfășurarea crizei (are amnezia crizei). Spre exemplu, deși își aranjează încontinuu hainele cu mâna (automatism), nu răspunde când este strigat.

<sup>156</sup> Constau în devierea conjugată a capului și globilor oculari către partea focarului epileptic. Devierea către partea opusă acestuia definește crizele adverse.



sau alte echivalente de manevre Valsalva, prin stimularea vagului. Un eveniment care poate complica diagnosticul este apariția după sincopă a unei crize epileptice, determinată de hipoxia cerebrală.

2. *Tulburările de ritm cardiac* sunt o altă cauză frecventă de pierderii a stării de conștiență, în special în rândul populației vârstnice, și în acest caz poate urma o criză epileptică reală (provocată), însă din anamneză se poate de obicei constata că primele simptome au fost non-epileptice. Poate fi necesară monitorizarea electrocardiografică de tip Holter dacă aritmia nu este surprinsă și diagnosticată la examenele clinice obișnuite.
3. *Migrena* este, ca și epilepsia, o afecțiune cronică cu manifestări clinice variate. În ambele cazuri pot apărea deficite neurologice episodice, uneori însoțite de cefalee sau simptome vegetative. Mai mult, cele două afecțiuni prezintă un risc ridicat de comorbiditate (prezența uneia dintre boli crește de cel puțin două ori riscul de a o dezvolta și pe cealaltă<sup>157</sup>). La pacienții tipici, anamneza permite diagnosticul diferențial. Deficitul focal neurologic se instalează treptat și durează minute în migrenă, spre deosebire de criza parțială epileptică, în care deficitul se instalează brutal și are durată mai scurtă (de obicei secunde). Pentru cazurile mai dificile poate fi necesar examenul video-encefalografic<sup>158</sup> pentru diferențierea afecțiunilor.
4. *Accidentul ischemic tranzitor (AIT)* determină un deficit neurologic focal, însă, de asemenea, durata acestuia (minute) este mai lungă decât cea a unei crize. Vârsta înaintată, păstrarea intactă a stării de conștiență și dovezile de afectare a aparatului cardiovascular (obținute prin examene ecografice sau imagistice) pledează pentru boala cerebrovasculară.
5. *Amnezia globală tranzitorie*<sup>159</sup> este o afecțiune mai frecventă la vârstnici, de etiologie neelucidată, caracterizată de instalarea bruscă a amneziei anterograde, pe durata căreia pacienții sunt dezorientați și pun repetitiv întrebări în legă-

<sup>157</sup> După Lipton et al, 1994.

<sup>158</sup> Tehnică prin care se examinează comportamentul pacienților și traseul electroencefalografic simultan. Astfel, modificările comportamentale pot fi corelate cu cele electrice, ceea ce este util pentru diagnosticul epilepsiei și localizarea focarului epileptic.

<sup>159</sup> Un review recent, însoțit de studiul a 142 de cazuri este cel al lui Quinette et al, 2006.



tură cu ceea ce întâmplă, locul unde se află, motivele pentru care fac ceea ce fac etc. În afară de amnezie și de dezorientare, nu apar alte semne neurologice, iar episodul amnestic durează de la minute la ore, cu remiterea ulterioară a tulburării de achiziție mnestică.

6. *Miocloniile* pot apărea în multe instanțe patologice, nu numai în epilepsie și pot avea origine spinală, subcorticală sau corticală. Mioclonii simptomatice apar, spre exemplu, în encefalopatiile metabolice (insuficiența hepatică, renală, respiratorie), hipoglicemie, hipoxie cerebrală. De asemenea, unele boli neurodegenerative pot include în tabloul clinic mioclonii (boala Alzheimer, boala Huntington, degenerarea corticobazală).
7. *Ticurile* sunt mișcări involuntare, rapide, neregulate care uneori întrerup mișcările voluntare normale. În cazul ticurilor, starea de conștiență nu este niciodată afectată, au durată mai scurtă decât o criză motorie focală și sunt stereotipe (se repetă aceeași mișcare la diferite intervale). În plus, ticurile pot fi controlate voluntar, la cererea examinatorului, pentru perioade scurte de timp, ceea ce evident nu este posibil în criza motorie.
8. *Hemispasmul facial* se caracterizează prin contracții clonice neregulate ale musculaturii faciale de o parte și este determinat de obicei un conflict vasculo-nervos (între artera bazilară cu traiect tortuos și nervul facial), dar poate fi și un semn al tumorilor cerebrale. Deși evoluează cu paroxisme, contracțiile în acest caz sunt cvasicontinue, spre deosebire de criza simplă motorie care are o durată limitată. În plus, electroencefalograma în cazul hemispasmului facial nu este modificată.
9. *Tulburarea de comportament asociată somnului REM* se poate lua uneori în discuția diagnosticului diferențial al crizelor epileptice nocturne (morfeice) – care apar în perioada de somn, în special în perioadele de adormire sau trezire. Diagnosticul diferențial în acest caz se bazează pe înregistrare video-electroencefalografică sau pe polisomnografie.
10. *Narcolepsia* are drept criterii de diagnostic atacurile diurne de somn, pierderea bruscă a tonusului muscular în context emoțional (*cataplexie*), paralizie de somn<sup>160</sup> și halucinațiile

<sup>160</sup> Termenul de „paralizie de somn” se referă la abolirea bruscă și de scurtă durată a mișcărilor voluntare în perioadele de adormire sau, mai rar, la trezire.



hipnagogice<sup>161</sup>. Dacă se urmăresc aceste criterii, atacurile narcolepsiei nu sunt confundate cu crizele epileptice.

11. *Crizele psihogene* sunt frecvente și reprezintă o problemă reală a diagnosticului diferențial, acesta neputând fi uneori tranșat fără observarea directă a crizei de către neurologul cu experiență sau fără înregistrarea video-elektroencefalografică în timpul crizei. Problema diagnosticului devine uneori și mai complicată în contextul în care există pacienți epileptici care prezintă și crize psihogene (și de altfel tulburările psihice sunt frecvente la epileptici, mai ales la cei cu o evoluție îndelungată a bolii).

Pe lângă acest tip de evenimente paroxistice care nu au o natură epileptică, există și afecțiuni non-neurologice care pot determina o singură criză sau serii de crize epileptice însă cu un caracter tranzitor. Acestea sunt encefalopatiile metabolice (hepatică, renală), bolile febrile în general, neuroinfecțiile, afecțiunile care determină hipoglicemie sau hiponatriemie, porfiriile, intoxicații (monoxid de carbon, insecticide), consumul de alcool, amfetamine, cocaină, cât și întreruperea consumului de asemenea substanțe, consumul cronic de medicamente cum ar fi aminofilina sau fenotiazinele.

**Clasificarea epilepsiilor și a sindroamelor epileptice** se face în funcție de istoric, manifestări clinice (tipul crizelor), etiologie (când se identifică o afecțiune cauzală), aspectul electroencefalografic, imagieria cerebrală, vârsta debutului și prognostic. Diagnosticul sindromului epileptic și definirea tipurilor de crize epileptice sunt necesare pentru alegerea tratamentului optim cu antiepileptice, cât și pentru selecția pacienților care se pretează la tratamentul chirurgical. Clasificarea internațională actuală a epilepsiilor, ca și clasificarea crizelor epileptice, a fost elaborată în 1989 de către Liga Internațională Împotriva Epilepsiei<sup>162</sup>. Trebuie făcută diferența între termenul de *criză epileptică* și cel de *epilepsie* în felul următor: criza epileptică este un simptom, epilepsia este boala. Epilepsia la un anumit individ se poate manifesta prin mai multe tipuri de crize epileptice, așa cum un anumit tip de crize poate apărea în mai multe tipuri de epilepsie<sup>163</sup>.

<sup>161</sup> Acestea pot însoți sau preceda paralizii de somn și pot fi vizuale, auditorii, vestibulare, somatice. Termenul de *hipnagogic* desemnează asocierea cu perioada de inițiere a somnului, de adormire.

<sup>162</sup> International League Against Epilepsy, <http://www.ilae-epilepsy.org/>.

<sup>163</sup> Să luăm un alt exemplu similar din neurologie, pentru a clarifica problema. Să înlocuim criza epileptică cu deficitul motor (un alt simptom) și epilepsia cu accidentul vascular cerebral (o altă boală). Deficit motor apare în unele tipuri de accidente vasculare, dar și în



Epilepsiile se împart mai întâi în două mari clase: *parțiale* și *generalizate* (ca și crizele epileptice).

În **epilepsiile parțiale (focale sau cu lateralizare)**, toate crizele debutează prin activarea unui focar epileptic, chiar dacă acestea se pot generaliza eventual secundar, la nivelul ambelor emisfere. Manifestările clinice ale crizei depind în acest caz de localizarea focarului epileptic. Examinarea electroencefalografică decelează descărcări asimetrice, de la nivelul focarului, cel puțin în condițiile surprinderii crizei de la debut (uneori însă chiar și intercritic<sup>164</sup>). După aceea, epilepsia parțială se subîmparte în idiopatică, simptomatică sau criptogenică.

*Epilepsiile parțiale idiopatice* sunt rare, probabil au un determinism genetic, apar mai ales la copii. Nu se poate pune în evidență vreo anomalie cerebrală, copiii sunt dezvoltați normal, au adesea antecedente familiale de epilepsie. Aceste epilepsii răspund de obicei bine la tratament și majoritatea cazurilor se vindecă spontan prin înaintarea în vârstă. Exemple din această categorie sunt:

- *epilepsia parțială benignă cu vârful centroteporale* (epilepsia rolandică benignă), care debutează între 3 și 13 ani, mai ales cu crize nocturne, electroencefalografic se evidențiază unde ascuțite de amplitudine mare în zona centro-temporală, cu prognostic bun (se vindecă la intrarea în pubertate);
- *epilepsia benignă a copilului cu paroxisme occipitale* este rară, crizele sunt diurne, debutul este cu simptome vizuale urmate de criză parțială complexă și cefalee, electroencefalografic se decelează descărcări vârf-undă în regiunea occipitală, prognosticul este ceva mai rezervat decât în cazul epilepsiei rolandice, dar de obicei survine vindecarea în jurul vârstei de 20 de ani.

*Epilepsiile parțiale simptomatice* reprezintă cea mai frecventă formă de epilepsie a adultului, etiologiile frecvente fiind boala cerebro-vasculară, tumorile cerebrale, neuroinfecțiile, traumatismele cranio-cerebrale, anomaliile cerebrale congenitale, bolile neurodegenerative. Acestea se clasifică, în continuare, în funcție

---

(Nota 163 – continuare)

alte boli, spre exemplu în scleroza multiplă sau tumorile cerebrale. În egală măsură, accidentul vascular cerebral se poate exprima clinic prin deficit motor, dar nu este obligatoriu, putând avea cu totul alte simptome, cum ar fi tulburarea de sensibilitate, diplopia sau ataxia.

<sup>164</sup> Termenul de „intercritic” se referă la perioadele din afara crizelor epileptice. Cel de „postcritic” se referă la perioada imediat următoare crizei epileptice.



de topografia focarului în frontale, temporale, parietale, occipitale. Dintre epilepsiile lobare, *epilepsia temporală* este cea mai frecventă. Aceasta poate debuta în copilărie sau la vârsta adultă, clinic apar crize parțiale simple și complexe, caracterizate de halucinații olfactivo-gustative sau auditive, tulburare de limbaj, déjà-vu și jamais-vu, automatisme oroalimentare (mestecat), simptome vegetative (senzație de „gol în stomac“, hiperemie, midriază), sindrom confuzional postcritic. Adesea există, înainte de debutul crizei o senzație specifică la nivel epigastric, cu ascensiune (*aură*).

*Epilepsiile parțiale criptogenice* se întâlnesc la adulți și vârstnici, sunt similare ca manifestări clinice celor simptomatice, inclusiv prin caracterele lobare, însă nu se poate identifica o cauză declanșatoare a bolii.

În **epilepsiile generalizate**, toate tipurile de crize din tabloul clinic sunt generalizate, iar descărcările neuronale de la nivel cortical sunt de la început bilaterale, ceea ce se poate evidenția prin examen electroencefalografic (apar descărcări de vârfuri<sup>165</sup> sau vârf-undă la nivelul ambelor emisfere, simetric și sincron). În mod similar epilepsiilor parțiale, și epilepsiile generalizate se împart în idiopatice, simptomatice și criptogenice.

*Epilepsia generalizată idiopatică* se manifestă de obicei prin crize diurne, tonico-clonice, mioclonice sau de tip absență. Imaginile cerebrale nu pune în evidență nici o anomalie, electroencefalograma este adesea normală intercritic, în timpul crizei evidențiind descărcări în toate derivațiile de polivârfuri și vârf-undă, cu frecvență rapidă (de 3 Hz sau mai mare). Sunt diverse forme legate de vârsta de debut, dintre care menționăm:

- *epilepsia de tip absență a copilului*<sup>166</sup>, care debutează la vârsta școlară (între 3 și 9 ani), mai frecvent la fete, crizele sunt absențe cu durată scurtă (maximum 1 minut), cu început și sfârșit brusc, cu mioclonii palpebrale și alterarea conștienței, electroencefalograma evidențiază descărcări simetrice vârf-undă lente cu 3 Hz, pot ajunge la o frecvență impresionantă (100/zi sau mai mult), crizele pot fi provocate de hiperventilație, prognosticul este în general bun, absențele dispărând până la vârsta adultă;
- *epilepsia mioclonică juvenilă* debutează la pubertate, iar clinic este definită prin crizele de mioclonii rapide bilaterale,

<sup>165</sup> Înregistrarea unui „vârf“ la examenul electroencefalografic corespunde descărcării sincrone a unei populații neuronale.

<sup>166</sup> În clasificările mai vechi erau denumite „petit mal“.



simetrice, predominant la membrele superioare, fără pierderea stării de conștiență, care apar mai des la trezirea din somn, cu fotosensibilitate<sup>167</sup>, asociază adesea și crize tonico-clonice generalizate și, mai rar, crize de tip absență, electroencefalografic apar descărcări de tip vârf-undă rapide bilaterale, uneori și intercritic și fără o corelație perfectă cu descărcările mioclonice, vindecarea spontană este o raritate, crizele mioclonice răspunzând însă în majoritatea cazurilor la tratament.

*Epilepsia generalizată criptogenică* cuprinde sindroame epileptice rare, cu debut tipic la anumite vârste. Dintre acestea, menționăm:

- *sindromul West* (spasmul infantil) care debutează la sugar (între 4 și 8 luni), mai frecvent la băieți, caracterizat clinic prin *spasme* în flexie, cu afectarea musculaturii cervicale, a trunchiului și membrelor, uneori aceste spasme survenind în serii, prin *hipsaritmie*, tulburare evidențiabilă electroencefalografic și caracterizată prin unde lente, ample, ascuțite, dezorganizate și retard psihomotor, cu prognostic sever, în timp se transformă în alte tipuri de epilepsie (de exemplu în sindrom Lennox-Gastaut) și este o epilepsie rezistentă la tratament;
- *sindromul Lennox-Gastaut* care debutează la copil, între 1 și 8 ani, clinic caracterizat prin crize epileptice de multiple tipuri (crize tonice axiale, crize atone), unele cu pierderea stării de conștiență, cu risc mare de status epileptic, electroencefalografic cu descărcări vârf-undă lente (1-2,5 Hz) bilateral generalizat, dar și cu salve de descărcări rapide (până la 10 Hz), retard psiho-motor, prognostic rezervat, de asemenea, este o epilepsie rezistentă la tratament, există și variante ale sindromului cu tulburare de migrare neuronală.

*Epilepsia generalizată simptomatică* debutează de obicei în copilărie, caracterizată clinic prin crize de mai multe tipuri (mioclonice, tonice, atone), apare în contextul unor encefalopatii infantile, malformații cerebrale sau boli metabolice genetice, electroencefalograma demonstrează descărcări biemisferice, simetrice sau nu.

<sup>167</sup> Crizele pot fi declanșate de stimularea luminoasă intermitentă, dar și de privitul televizorului într-o cameră întunecată, lucrul la calculator, strălucirile luminii soarelui, stroboscop în discotecă etc. Există și o formă de epilepsie fotosensibilă pură, în care crizele sunt declanșate numai de astfel de stimuli.



Ca o categorie aparte de epilepsii, pe lângă cele parțiale și cele generalizate, sunt cele cu *caracter nedeterminat*. Dintre acestea, o formă rară este *sindromul Landau-Kleffner* (afazia epileptică dobândită), care debutează în copilărie, după achiziționarea limbajului apărând afazia și tulburările de comportament (dar fără afectarea capacității intelectuale). Pe electroencefalogramă apar descărcări de vârfuri și vârf-undă de la nivelul mai multor focare, crizele epileptice sunt variate ca aspect, apar la majoritatea pacienților, dar nu sunt obligatorii pentru diagnostic și dispar de obicei după 15 ani. Deși creșterea în vârstă aduce o ameliorare, mulți pacienți rămân cu sechele de limbaj și tulburări de comportament. Pe perioada în care crizele epileptice sunt prezente, acestea sunt în general rezistente la tratamentul cu antiepileptice, corticoterapia fiind în acest caz mai eficace. Această formă de epilepsie are un risc crescut de a dezvolta status epileptic.

**Criza epileptică tonico-clonică generalizată**<sup>168</sup> începe uneori cu o *fază prodromală*, caracterizată de semne variate, dar care sunt în general constante la fiecare bolnav (mioclonii, paretezii, fosfene, cefalee, amețeli, anxietate, greață, poliurie etc.) și care este importantă ca semnal de avertizare. Faza prodromală apare de obicei cu ore sau zile înaintea declanșării crizei. Majoritatea pacienților cu crize tonico-clonice generalizate nu prezintă însă această fază prodromală, pierderea conștienței survenind brusc, fără avertizare.

*Aura*, care este expresia clinică a primelor descărcări neuronale anormale, precede cu secunde sau minute criza generalizată, putând consta în fenomene motorii (mioclonii), senzitive (paretezii), senzoriale (halucinații vizuale, olfactive, gustative etc.), vegetative (senzație de căldură epigastrică ascendentă, dispnee, tahicardie, hiperemie facială etc.) sau psihice (anxietate, *déjà vu*, „stare de vis“). Aura este prezentă numai la jumătate dintre pacienții cu crize tonico-clonice generalizate și are o valoare semiologică importantă pentru localizarea focarului epileptic (poate fi privită ca o criză parțială simplă). Pacienții care fac crize cu aură au astfel epilepsie parțială cu generalizare secundară și nu epilepsie generalizată.

Debutul atacului epileptic propriu-zis și pierderea conștienței se produc odată cu apariția *fazei tonice*, în care bolnavul țipă<sup>169</sup>,

<sup>168</sup> Alte denumiri ale acestui tip de criză sunt criza majoră, marele acces epileptic, grand mal.

<sup>169</sup> Țipătul apare prin contracția bruscă a mușchilor expiratori și glotici și spasm laringian.



cade brusc, prezentând o contractură generalizată întâi în flexie și apoi imediat în extensie, prezintă apnee care duce la cianoză, devine tahicardic și tensiunea arterială crește. Pacientul are ochii deschiși, iar globii oculari sunt imobili, în axe paralele și de obicei privind forțat în sus; apare midriază cu reflex fotomotor abolit. Deși se contractă susținut și detrusorul vezical și musculatura abdominală, incontinența nu survine de obicei în această fază din cauza contracției simultane și la nivelul sfincterelor. Faza tonică durează 10-30 de secunde, este caracterizată electric prin vârfuri cu amplitudine crescândă cu frecvență de până la 10 Hz, și este urmată de *faza clonică*. Aceasta apare prin alternanță de contracție cu relaxare a grupelor musculare, cu spasme repetate, violente, ale mușchilor flexori,acompaniate și de mioză și midriază succedându-se intermitent. În timp, perioadele atone devin din ce în ce mai lungi, până la ultima contracție musculară. Pacientul continuă să fie apneic în această perioadă și devine incontinent prin relaxarea sfincterelor în perioadele de atonie. Durata fazei clonice este de 40-60 de secunde (criza cu ambele faze durează astfel cu totul 1-2 minute).

În timpul crizei mai apar *hipersalivația* (de aceea în popor se spune că pacientul „face spume la gură”) și relativ frecvent *mușcarea limbii* (specifică pentru criza epileptică este mușcarea limbii pe suprafața laterală, mușcarea pe suprafața superioară apărând și în sincopă sau pierderea stării de conștiență de alte cauze).

*Faza postcritică* se caracterizează printr-o stare de comă profundă, simetrică, cu hipotonie, fără redoare de ceafă și cu durată variabilă. Aceasta este urmată de reluarea progresivă a stării de conștiență, trecând prin stupor și somn profund și pacienții pot prezenta la trezire confuzie, automatisme, cefalee și dureri musculare. Pacienții cu crize generalizate prezintă întotdeauna amnezia crizei.

**Status epilepticus**<sup>170</sup> reprezintă o condiție gravă, care amenință viața pacienților, în care creierul este supus descărcărilor epileptice în mod continuu. Tradițional este definit ca o criză epileptică sau o serie de crize între care pacientul nu își redobândește starea de conștiență cu o durată de minimum 30 de minute. Mulți specialiști în domeniu consideră însă că după o criză cu durată de 5 minute, probabilitatea de autolimitare a acesteia este scăzută

<sup>170</sup> Denumit și starea de rău epileptic sau de crize subintrante.



și, în plus, se declanșează, prin fenomenul de excitotoxicitate<sup>171</sup>, moartea neuronală. Termenul de status epilepticus se poate referi la persistența oricărui tip de criză epileptică. Astfel poate fi generalizat sau parțial, convulsivant sau neconvulsivant. *Statusul neconvulsivant* (de exemplu statusul epileptic de tip absență) este subdiagnosticat și în diagnosticul și tratamentul său este foarte importantă monitorizarea electroencefalografică. *Statusul parțial* poate dura ore, zile sau săptămâni și se întâlnește în așa-numita *epilepsie parțială continuă*, caracterizată prin crize motorii focale mioclonice sau de tipul marșului jacksonian<sup>172</sup>, care are drept cauză tumorile cerebrale sau boala cerebrovasculară la adulți și encefalitele la copii și prezintă o rezistență importantă la tratament. *Statusul generalizat convulsivant* se caracterizează clasic prin comă, convulsii și hipertermie. Din cauza eliberării crescute de catecolamine, mai apar hipertensiune, tahicardie, aritmii cardiace și hiperglicemie, iar acidoza lactică este rezultatul contracțiilor musculare repetate și prelungite. Faza tonică este predominantă față de faza clonică, uneori pacientul rămânând ore în contracție tonică. Apneea repetată duce la anoxie, care agravează în plus suferința cerebrală. Rata mortalității în acest tip de status este global de 20%.

**Investigațiile paraclinice în epilepsie.** Așa cum deja am menționat, pentru diagnosticul epilepsiei sunt foarte importante anamneza și examenul clinic. Primul pas diagnostic se referă la caracterul crizei pacientului. Când criza a fost într-adevăr epileptică, două sunt investigațiile care trebuie efectuate obligatoriu: o explorare de imagerie cerebrală (tomografie sau, de preferință, rezonanță magnetică) și electroencefalograma.

*Imageria cerebrală* are rostul de a detecta modificări structurale la nivelul creierului care pot determina criza de epilepsie. În cazul în care după criză și faza postritică examenul clinic neurologic nu detectează semne patologice, iar pacientul nu prezintă nici un fel de acuze, trebuie aleasă imageria prin rezonanță magnetică (IRM), întrucât poate detecta modificări structurale de mai mare finețe

<sup>171</sup> În timpul crizei epileptice se eliberează cantități mari de neurotransmițători excitatori (glutamat, aspartat), care, în exces, pot declanșa moartea neuronală prin influxul crescut de calciu intracelular și activarea unor proteaze care distrug structurile celulare (calpaine, caspaze).

<sup>172</sup> Crizele jacksoniene, marșul jacksonian sau jacksonismele sunt crize parțiale simple caracterizate prin simptome care încep într-o regiune a corpului și apoi se extind, din aproape în aproape, către alte regiuni, odată cu extinderea descărcărilor electrice corticale (de aici denumirea de marș = simptomele se deplasează). Sunt denumite astfel după numele neurologului englez John Hughlings Jackson, care le-a descris în 1863.



decât tomografia computerizată. În unele cazuri poate deveni utilă și investigarea prin SPECT, PET<sup>173</sup> sau IRM funcțional<sup>174</sup>, având în vedere că focarul epileptic este hipermetabolic înaintea și în timpul crizei și hipometabolic postcritic și intercritic, mai ales în cazurile de epilepsie parțială rezistentă la tratamentul medicamentos la care se pune problema tratamentului chirurgical. Cel mai adesea însă imageria cerebrală pune în evidență anomalii congenitale (cum ar fi tulburarea de migrare neuronală) sau tumori, sechele vasculare, traumatice sau în urma neuroinfecțiilor, caracterizate de cicatrice gliale tipice.

*Electroencefalograma* pune în evidență modificări specifice în diferite tipuri de epilepsie și astfel este utilă atât pentru diagnosticul crizei, cât și pentru cel al formei de epilepsie. Descărcările epileptiforme intercritice apar în aproximativ 70% dintre cazuri, acestea confirmând diagnosticul și fiind importante și pentru stabilirea prognosticului afecțiunii. Restul pacienților au un traseu electric normal între crize, în acest caz încercându-se reproducerea crizei (prin stimulare luminoasă intermitentă, hiperventilație, privare de somn). Este foarte important de reținut că un traseu normal *nu exclude* diagnosticul de epilepsie, în timp ce un traseu patologic, epileptiform, susține diagnosticul. Electroencefalograma se poate efectua în starea de veghe și în timpul somnului (așa cum am mai menționat, în unele sindroame epileptice există un risc mai mare de a face crize la adormire sau la trezirea din somn). *Video-encefalograma* oferă posibilitatea tranșării diagnosticului în cazul crizelor cu alterarea stării de conștiență între crize epileptice, respectiv non-epileptice. În cazul celor epileptice, criza clinică obiectivată în înregistrarea video trebuie să fie simultană cu modificările epileptiforme ale traseului electric. Tehnica este utilă și în obiectivarea tipurilor de crize epileptice și a diagnosticului sindromului epileptic în cauză (uneori anamneza nu reușește să edifice medicul neurolog asupra tipului de crize).

<sup>173</sup> SPECT = single photon emission computed tomography (tomografia computerizată cu emisie de fotoni), PET = positron emission tomography (tomografia cu emisie de pozitroni).

<sup>174</sup> Imageria prin rezonanță magnetică funcțională este o tehnică neinvazivă dezvoltată relativ recent, care se bazează pe detectarea creșterii fluxului sangvin în ariile cerebrale cu activitate neuronală intensă. În aceste arii apare o cantitate redusă de deoxihemoglobină, întrucât creșterea fluxului este mai mare decât creșterea extracției oxigenului de la nivelul hematiilor. Deoxihemoglobina este o substanță paramagnetică și variațiile concentrației acesteia în țesutul cerebral pot fi detectate în secvențele T2 cu aparate cu puterea de minimum 1,5 T. Astfel, deoxihemoglobina este folosită ca un agent de contrast natural, cu care pot fi explorate hărțile corticale corespunzătoare fiecărei funcții (motorie, senzitivă, senzorială, de integrare etc.).



La adultul în stare de veghe, traseul electroencefalografic *normal* este compus din unde  $\alpha$  și  $\beta^{175}$ , activitatea electrică a celor două emisfere este similară și simetrică, fără descărcări electrice sau unde lente persistente (la copii și tineri există până la 20% unde lente, peste acest procent acestea devenind oricum patologice). Elemente *anormale* ale traseului electric sunt: asimetria activității celor două emisfere, prezența unei arii cerebrale cu activitate diferită (spre exemplu focarul epileptic), descărcările electrice sub formă de vârfuri, vârf-undă lentă, undele lente (persistența undelor  $\theta$  sau prezența undelor  $\delta$ ) la adultul în stare de veghe și absența activității electrice (în moartea cerebrală).

Pe lângă investigațiile imagistice și electrofiziologice, în diagnosticul epilepsiei mai pot fi necesare și variate analize de laborator. Spre exemplu, puncția lombară și analiza lichidului cefalorahidian sunt obligatorii dacă se suspicionează o neuroinfecție (meningită, encefalită etc.), dozarea glicemiei dacă se ia în discuție hipoglicemia sau hiperglicemia (ambele pot provoca crize epileptice) în timp ce ionograma poate evidenția o hiponatriemie (scade pragul convulsivant). Atunci când avem de a face cu o epilepsie simptomatică, trebuie efectuate probele paraclinice și de laborator care se impun pentru diagnosticul afecțiunii de bază, care a dus la apariția crizelor epileptice.

Dozarea nivelului seric al *prolactinei* în primele 20 de minute postictal poate servi la diferențierea unei crize epileptice de una non-epileptică (după criza epileptică nivelul este de minimum 5 ori mai mare decât limita maximă normală). De asemenea, după criza generalizată apare acidoză metabolică (prin creșterea în principal a acidului lactic) și creșterea nivelului seric al creatinkinazei.

În plus, la pacienții aflați în tratament poate fi necesară determinarea *nivelurilor serice de anticonvulsivante*, pentru optimizarea tratamentului.

**Principii de tratament în epilepsie<sup>176</sup>.** În momentul de față există o multitudine de medicamente folosite în tratamentul

<sup>175</sup> Tipurile de unde sunt:  $\alpha$ , cu frecvența de 8-12 Hz, care sunt prezente în starea de veghe la adultul cu ochii închiși,  $\beta$ , cu frecvența de 13-30 Hz, prezente în starea de veghe când ochii sunt deschiși,  $\theta$ , cu frecvența de 4-7 Hz, prezente la copii și tineri într-un procent redus în starea de veghe și la adulți numai în timpul somnului și  $\delta$ , cu frecvența de 1-3 Hz, prezente numai în timpul somnului. În general, cu cât ritmul activității electrice este mai mare, cu atât undele au o amplitudine mai mică. Prezența undelor  $\delta$  în focar, paroxistic sau în procent mare este patologică. Prezența undelor  $\delta$  (lente, hipervoltate) este net patologică, iar în epilepsie apar tipic cuplate cu vârfuri (aspectul de vârf-undă), atât în timpul crizei, cât și interictal.

<sup>176</sup> Primul medicament antiepileptic care s-a dovedit eficace a fost bromura de potasiu sau de sodiu; aceasta a fost larg folosită la sfârșitul secolului XIX și începutul secolului XX.



epilepsiei, de diferite generații, fiecare cu avantajele și dezavantajele lor. *Medicamentul ideal* ar trebui să aibă o eficacitate maximă (să oprească crizele epileptice), să fie ușor de tolerat (să nu aibă efecte adverse, să nu fie toxic), să se absoarbă complet din preparate orale, să nu interacționeze cu alte medicamente, să aibă un timp de înjumătățire lung (să poată fi administrat într-o singură priză zilnic), să nu aibă metaboliți activi, să nu se lege în procent mare de proteinele plasmatică, să nu aibă efecte teratogene și să aibă un preț accesibil.

Substanțele anticonvulsivante au multiple *mecanisme de acțiune*, printre care blocarea canalelor de sodiu voltaj-dependente (fenitoină, carbamazepină, oxcarbazepină, lamotrigină, acidul valproic) sau a canalelor de calciu (etosuximidă, acidul valproic, lamotrigină, topiramă), potențarea activării receptorilor GABA (fenobarbital, benzodiazepine, gabapentină, levetiracetam), inhibarea anhidrazei carbonice (topiramă) sau antagonizarea receptorilor glutamatergici (fenobarbital, topiramă, lamotrigină).

În numai 70% dintre epilepsii crizele sunt complet controlate prin terapie medicamentoasă, în restul cazurilor vorbindu-se despre *epilepsie rezistentă la tratament*.

Primul principiu al terapiei se referă la alegerea situațiilor în care se decide începerea tratamentului, care de altfel este întotdeauna de lungă durată, în unele situații pentru toată viața. Astfel, *criza epileptică unică* nu se tratează dacă investigațiile imagistice și electrofiziologice nu evidențiază elemente patologice morfologice sau electrice care să susțină riscul de recurență al crizei. Oricum, se recomandă un regim de viață cu evitarea factorilor precipitanți (alcool, cofeină și alte substanțe excitante, deprivarea de somn, hipoglicemia, stimularea luminoasă intermitentă, etc.). Majoritatea pacienților (peste 60%) care se prezintă cu o criză unică la medic nu o repetă niciodată. De aceea, aceștia trebuie ținuți sub observație și tratamentul început numai în cazul recurențelor.

Al doilea principiu de tratament important este acela al *monoterapiei*. În cazul utilizării mai multor medicamente se sumează efectele adverse, apar interacțiunile medicamentoase (multe anti-epileptice sunt inductoare ale enzimelor hepatice, crescând astfel metabolizarea drogurilor administrate concomitent) și, evident, prețul tratamentului. Monoterapia se începe cu doza minimă cunoscută drept eficace, aceasta crește până la controlul crizelor sau până la apariția efectelor adverse. În situația în care crizele nu sunt controlate după un an de tratament cu medicamentul antiepileptic



ales și folosit în doze maxime admise, se încearcă monoterapie cu un alt medicament și numai dacă nici în acest caz nu se atinge obiectivul terapeutic se pot face asocieri de antiepileptice. Dacă crizele continuă, se ia în considerare tratamentul chirurgical. Trebuie știut faptul că dacă o monoterapie corect aleasă și administrată nu reușește controlul crizelor, șansa ca acestea să fie controlate cu dublă sau chiar triplă terapie sunt foarte mici.

Studiile clinice efectuate cu medicamentele antiepileptice urmăresc comparativ eficacitatea și tolerarea acestora în diferite forme de epilepsie. Astfel, în *epilepsia generalizată de tip absență*, sunt de preferat etosuximida sau acidul valproic (carbamazepina poate chiar agrava absențele). În *epilepsia generalizată tonico-clonică* pot fi folosite în primul rând acidul valproic, dar și carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina sau topiramatul, iar în *epilepsia generalizată mioclonică*, cel mai eficace este acidul valproic. În *epilepsiile parțiale* se consideră ca medicament de primă linie carbamazepina, însă pot fi folosite în funcție de particularitățile pacienților și oxcarbazepina, lamotrigina, acidul valproic sau topiramatul. În sindroamele epileptice cu determinism genetic este de știut că acidul valproic este o alegere potrivită în majoritatea cazurilor, cu excepția sindromului West, care are ca primă sancțiune terapeutică administrarea de ACTH. Fenitoina, deși are o eficacitate bună în multe tipuri de crize, este din ce în ce mai puțin folosită în ultima vreme din cauza efectelor adverse foarte importante (tremor, nistagmus, tulburări de acuitate vizuală, ataxie, epigastralgie, icter, anemie megaloblastică, hiperplazia gingiilor), iar fenobarbitalul nu mai este practic indicat decât în tratamentul statusului epileptic, din cauza riscului de dependență și a efectelor negative asupra neuroplasticității asociate cu administrarea cronică.

Există categorii speciale de pacienți epileptici la care tratamentul trebuie adaptat particularităților acestora. Astfel, la *nou-născuți* și copii mici, dozele se calculează pe kilogram corp, având în vedere că tind să metabolizeze substanțele cu o viteză mai mare decât adulții. *Femeile* la vârsta fertilă care doresc să obțină o sarcină trebuie să aleagă medicamente cu efecte teratogene minime (de exemplu, lamotrigina) și să își administreze acid folic 1 mg/zi pentru a evita malformațiile de tub neural. În plus, trebuie ținut cont că antiepilepticele pot scădea eficiența anticoncepționalelor orale, prin efectul inductor enzimatic. *Bătrânii* prezintă în general o rată mai scăzută de metabolizare și sunt subiecții comorbidităților, astfel încât trebuie controlate cu atenție interacțiunile medicamentoase.



În plus în acest grup populațional trebuie evitate antiepilepticele care pot induce tulburare cognitivă (cum este topiramatul).

În general se poate tenta *întreruperea tratamentului anti-epileptic* în condițiile în care pacientul nu a mai prezentat nici o criză, timp de 2 ani, iar examinarea electroencefalografică nu relevă o activitate electrică patologică. În acest caz *întreruperea* se efectuează prin diminuarea lent progresivă a dozelor de anti-convulsivant. Rata recăderilor la *întreruperea tratamentului*, în condițiile efectuării corecte a acesteia, este de 50% la adulți și 25% la copii.

**Tratamentul statusului epileptic.** Primele manevre înainte de ajungerea la spital constau în eliberarea căilor respiratorii și protejarea pacientului de traumatisme. Se administrează *diazepam* intravenos (1 fiolă 10 mg/2 ml, lent, dizolvat în 10 ml de glucoză 5%) sau intrarectal (gel, 1 tub cu 10 mg/2,5 ml).

La spital se monitorizează pacientul din punct de vedere cardiac și hemodinamic și se susțin funcțiile vitale, se administrează oxigen pe mască (perioadele de apnee prelungită pot duce la anoxie cererbală), se efectuează analize biochimice uzuale pentru a detecta eventualii factori declanșatori ai crizei și dacă pacientul este în tratament cu antiepileptice se dozează nivelurile serice ale acestora. Dacă apare stopul respirator, pacientul este intubat orotraheal și este ventilat mecanic.

Terapia medicamentoasă începe cu *lorazepam* injectabil intravenos (4 mg lent, dizolvat în 10 ml glucoză) sau, în cazul în care nu există, *diazepam* intravenos, așa cum a fost descris mai devreme. Se poate repeta doza de lorazepam sau de diazepam la 15 minute, dar nu trebuie depășite în general trei asemenea administrări în 8 ore.

Dacă această primă intervenție nu cupează criza, se începe administrarea de *fenitoină* în doză de încărcare de 20 mg/kgc (Phenhydan, flacoane de 50 ml cu soluție perfuzabilă 15 mg/ml sau fiole injectabile de 5 ml cu 50 mg/ml). Nu trebuie administrată în cantități mai mari de 50 mg/minut, din cauză că poate precipita apariția hipotensiunii și aritmiilor cardiace. Dacă statusul epileptic persistă se poate mări încărcarea până la 30 mg/kgc. Mai poate fi folosit alternativ *acidul valproic* în formă injectabilă, cu încărcare la 30 mg/kgc și un ritm de administrare de până la 6 mg/kgc/minut. *Fenobarbitalul* este o altă variantă terapeutică, poate fi administrat intravenos sau intramuscular în doze de 15-20 mg/kgc, cu un ritm maxim de 100 mg/minut (e necesară atenție maximă la



tipul de preparat, administrarea soluției uleioase destinată uzului intramuscular pe cale intravenoasă poate duce la o catastrofă iatrogenă). O altă precauție este legată de administrarea intramusculară a fenobarbitalului, injectarea în proximitatea unui nerv periferic putând duce la un deficit neurologic permanent. Mai rar sunt folosite midazolamul, propofolul, lidocaina.

În cazul în care, în ciuda administrării corecte a medicației, statusul epileptic continuă, este necesară curarizarea pacientului, cu ventilație mecanică, monitorizare electroencefalografică și supraveghere în secția de terapie intensivă.



---

# BOLILE CEREBROVASCULARE

## NOȚIUNI DE ANATOMIE A VASCULARIZAȚIEI CEREBRALE

**A**ccidentele vasculare cerebrale (AVC) reprezintă a 3-a cauză de morbiditate și mortalitate în Europa și S.U.A. (după boala cardiacă ischemică și cancer), iar în România, conform statisticilor O.M.S., se situează pe primul loc, atât în ceea ce privește mortalitatea, cât și invaliditatea majoră.

Primul pas în a înțelege fiziopatologia AVC este familiarizarea cu sistemul vascular cerebral.

Vascularizația creierului are două surse majore: sistemul carotidian (două artere carotide) și sistemul vertebro-bazilar (două artere vertebrale care fuzionează și formează trunchiul bazilar). Creierul primește aproximativ 20% din debitul cardiac<sup>177</sup> și funcțiile cerebrale normale depind de aportul fiziologic de oxigen și substanțe nutritive, care se poate realiza numai în condițiile unui flux sangvin cerebral adecvat. Sistemul carotidian este responsabil de vascularizația celor 3/5 anterioare ale encefalului (integral lobii frontali și parietali și parțial lobii temporali), iar cel vertebro-bazilar de vascularizația celor 2/5 posterioare (lobii temporali în profunzime, lobii occipitali, trunchiul cerebral și cerebelul). Arterele carotide și vertebrale se găsesc în spațiul subarahnoidian, iar ramurile acestora formează un sistem anastomotic la nivelul suprafeței inferioare a encefalului denumit *poligonul arterial al lui Willis*<sup>178</sup>

---

<sup>177</sup> Deși creierul cântărește numai 2% din greutatea corpului, primește 20% din debitul cardiac.

<sup>178</sup> Thomas Willis (1621-1675), medic, anatomist și fiziolog englez, profesor de filozofie naturală din Oxford, a studiat anatomia sistemului nervos central, inclusiv vascularizația creierului, descoperind sistemul anastomotic de la baza creierului care îi poartă numele.



(circulus arteriosus, figura 17). La nivelul poligonului Willis, cele două artere cerebrale anterioare sunt conectate prin artera comunicantă anterioară, iar cele două artere cerebrale posterioare sunt anastomozate cu sistemul carotidelor interne prin cele două artere comunicante posterioare. Acest sistem anastomotoc constituie o rezervă funcțională, protejând țesutul cerebral în situațiile în care apar ocluzii sau stenoze ale vaselor cerebrale.

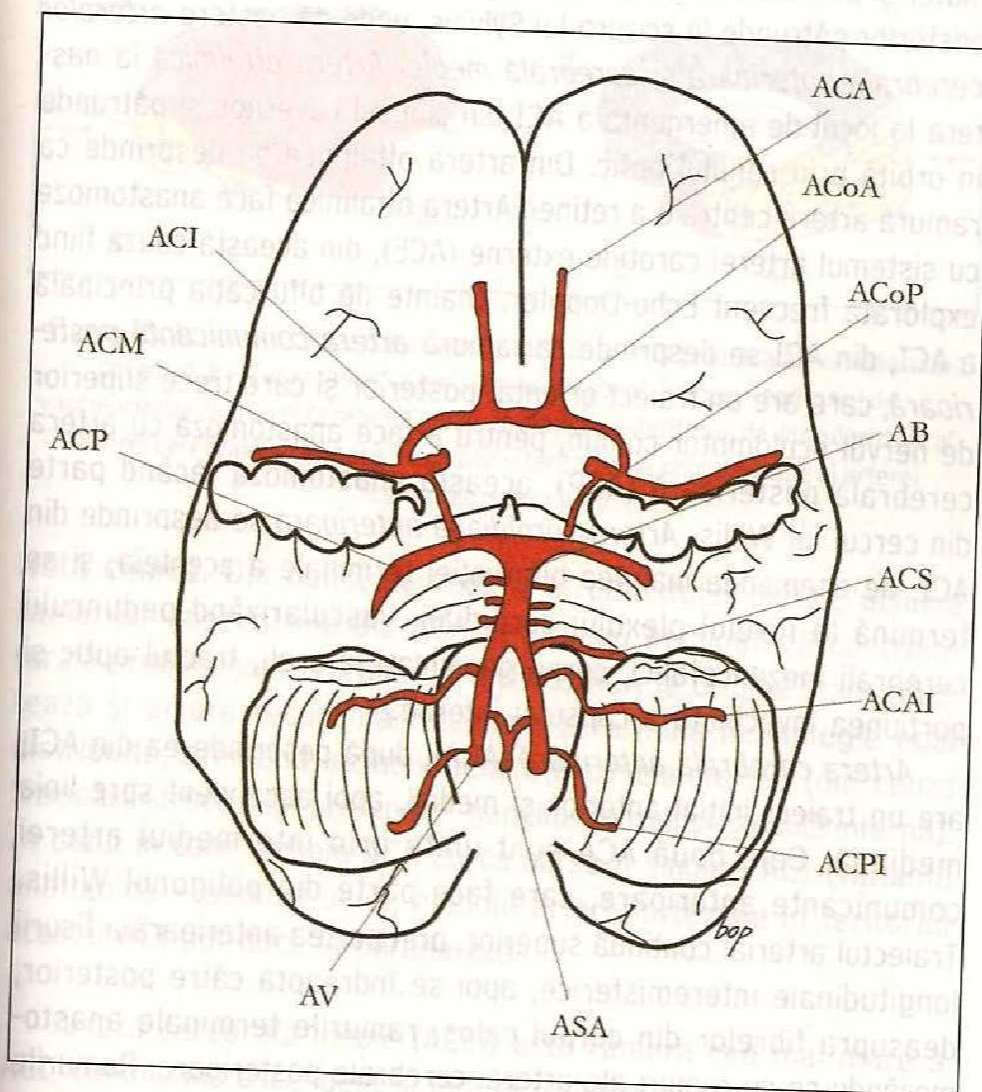


Figura 17. Poligonul arterial al lui Willis – reprezentare schematică. ACA – artera cerebrală anterioară (pereche), ACoA – artera comunicantă anterioară (unică), ACI – artera carotida internă (pereche), ACM – artera cerebrală medie (pereche), ACoP – artera comunicantă posterioară (pereche), ACP – artera cerebrală posterioară (pereche), AB – artera bazilară (unică), ACS – artera cerebeloasă superioară (pereche), ACAI – artera cerebeloasă antero-inferioară (pereche), ACPI – artera cerebeloasă postero-inferioară (pereche), AV – artera vertebrală (pereche), ASA – artera spinală anterioară (unică).



## Artera carotidă internă

*Artera carotidă internă* (ACI) este o ramură a arterei carotide comune<sup>179</sup>, la rândul ei ramură a aortei<sup>180</sup>. ACI are un traiect ascendent la nivel cervical, trecând prin canalul carotidian al osului temporal, apoi, cu un traiect orizontal, prin sinusul cavernos, pe marginea anterioară a proceselor clinoidice, unde perforază dura mater și pătrunde în spațiul subarahnoidian. După o angulație spre posterior pătrunde în scizura lui Sylvius, unde dă naștere *arterelor cerebrale anterioară și cerebrală medie*. *Artera oftalmică* ia naștere la locul de emergență a ACI din sinusul cavernos și pătrunde în orbită prin canalul optic. Din artera oftalmică se desprinde ca ramură artera centrală a retinei. Artera oftalmică face anastomoze cu sistemul arterei carotide externe (ACE), din această cauză fiind explorată frecvent Echo-Doppler. Înainte de bifurcația principală a ACI, din ACI se desprinde ca ramură *artera comunicantă posterioară*, care are un traiect orientat posterior și care trece superior de nervul oculomotor comun, pentru a face anastomoză cu artera cerebrală posterioară (ACP), această anastomoză făcând parte din cercul lui Willis. *Artera coroidiană anterioară* se desprinde din ACI, de asemenea înaintea bifurcației terminale a acesteia, și se termină la nivelul plexului coroidian, vascularizând pedunculii cerebrali mezencefalici, corpii geniculați laterali, tractul optic și porțiunea învecinată a capsulei interne.

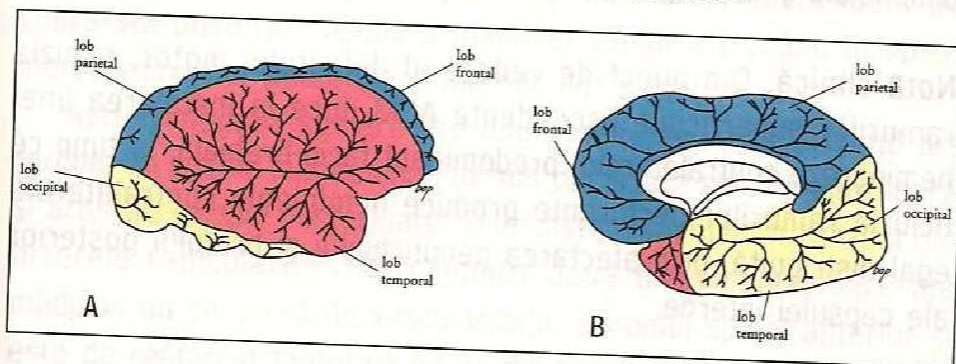
*Artera cerebrală anterioară* (ACA), după desprinderea din ACI, are un traiect inițial anterior și medial, apoi ascendent spre linia mediană. Cele două ACA sunt unite prin intermediul arterei comunicante anterioare, care face parte din poligonul Willis. Traiectul arterial continuă superior, prin partea anterioară a fisurii longitudinale interemisferice, apoi se îndreaptă către posterior, deasupra fibrelor din corpul calos, ramurile terminale anastomozându-se cu ramuri ale arterei cerebrale posterioare. Ramurile superficiale ale ACA vascularizează aproape toată suprafața medială a cortexului cerebral, de la partea orbitală a lobului frontal și până la nivelul șanțului parieto-occipital cât și o porțiune de aproximativ 3 cm din partea superioară a suprafeței laterale (figura

<sup>179</sup> Cealaltă ramură a arterei carotide comune, artera carotidă externă, vascularizează țesuturile feței și scalpului și realizează un sistem de anastomoze cu ACI care este important pentru patologia cerebrovasculară.

<sup>180</sup> Artera carotidă comună este ramură direct din aortă pe partea stângă și ramură a arterei nenumite (trunchiul brahiocefalic) pe partea dreaptă.



18). Astfel, la nivelul ariei motorii primare, ACA irigă teritoriul cortical responsabil de motilitatea membrului inferior, trunchiului și segmentului proximal al membrului superior (contralaterale). Ramurile profunde (perforante)<sup>181</sup> ale ACA trec prin substanța perforată anterioară și vascularizează porțiuni din ganglionii bazali (capul nucleului caudat și putamenul anterior) și partea antero-inferioară a capsulei interne, prin artera recurentă Heubner.



**Figura 18.** Teritoriile de vascularizație cerebrală. A – Fața laterală a emisferului cerebral. B – Fața medială a emisferului cerebral. În roșu – teritoriul de vascularizație al arterei cerebrale medii. În albastru – teritoriul de vascularizație al arterei cerebrale anterioare. În galben – teritoriul de vascularizație al arterei cerebrale posterioare.

**Notă clinică.** Din punct de vedere al deficitului motor, ocluzia ramurilor superficiale ale ACA determină hemipareză contralaterală predominant crurală, dar ocluzia ACA la origine (care afectează și artera recurentă Heubner) determină hemiplegie egal distribuită, afectând inclusiv hemifața contralaterală (din cauza lezionării structurilor profunde – ganglioni bazali și capsulă internă). În cazul în care ambele ACA au ca sursă o singură ACI (variantă anatomică – pedicul unic), embolii arterio-arteriale în teritoriul acestei ACI pot duce la parapareză.

*Artera cerebrală medie (ACM)* este ramura cea mai mare a ACI, continuând ascendent și lateral traiectul acesteia, prin valea lui Sylvius (scizura cerebrală laterală). Ramurile corticale ale ACM vascularizează 2/3 inferioare ale suprafețelor laterale ale lobilor frontali și parietali (ramura ascendentă) și suprafața laterală a lobului temporal (ramură descendentă) – figura 18. Teritoriul ACM cuprinde și aria corticală primară motorie, cu excepția zonei

<sup>181</sup> Acestea fac parte, împreună cu ramuri de tip similar ale arterei cerebrale medii, dintre așa-numitele *artere lenticulostriate*, care asigură vascularizația structurilor cerebrale profunde (ganglionii bazali și capsula internă).



vascularizată din ACA. De asemenea, ramurile profunde, penetrante<sup>182</sup>, trec prin substanța perforată anterioară, ajungând să irige nucleii caudat și lentiform, cât și genunchiul și brațul posterior al capsulei interne (la acest nivel se găsesc toate fibrele fasciculului piramidal). Embolii de mari dimensiuni de origine cardiacă se opresc de multe ori la originea ACM, producând accidente vasculare de mari dimensiuni și cu efecte clinice dezastruoase.

**Notă clinică.** Din punct de vedere al deficitului motor, ocluzia ramurilor superficiale ascendente ACM duce la instalarea unei hemipareze contralaterale, predominant facio-brahială, în timp ce ocluzia ramurilor perforante produce hemiplegie contralaterală egal distribuită, prin afectarea genunchiului și brațului posterior ale capsulei interne.

### Artera vertebrală

*Artera vertebrală* (AV) este o ramură a arterei subclavii<sup>183</sup>, desprinzându-se din porțiunea inițială a acesteia printr-un traiect în unghi drept și apoi traversând ascendent găurile apofizelor transverse ale primelor 6 vertebre cervicale. Mai departe, AV pătrunde în craniu prin foramen magnum (marea gaură occipitală) și se poziționează pe fața anterioară a bulbului rahidian, la joncțiunea bulbo-pontină unindu-se cu AV de partea opusă, pentru a forma *trunchiul bazilar* (TB) – figura 17. TB are un traiect ascendent pe fața ventrală a punții lui Varolio și la nivelul pedunculilor cerebrali dă naștere ramurilor sale terminale, care sunt cele două artere cerebrale posterioare.

Din AV se desprind ramuri meningeale, artera spinală posterioară<sup>184</sup>, artera spinală anterioară, artera cerebeloasă postero-inferioară și arterele bulbare.

<sup>182</sup> Dintre aceste artere lenticulo-striate se distinge artera „hemoragică” a lui Charcot, care irigă nucleul lenticular și care a primit această denumire întrucât este frecvent originea hemoragiilor cerebrale la pacienții hipertensivi.

<sup>183</sup> La rândul său, artera subclavie este ramură a arterei aorte pe partea stângă și ramură a arterei nenumite (trunchiul brahiocefalic) pe partea dreaptă. O stenoză de grad înalt a arterei subclavii înaintea de originea AV poate determina fenomenul de „furt vascular”, care se soldează cu scăderea debitului în sistemul vertebral și se accentuează cu exercițiul fizic al membrului superior de partea respectivă. În acest caz, se pot asocia clinic epuizare musculară rapidă a membrului respectiv, durere, vertij, ataxie și alte semne de ischemie vertebrală.

<sup>184</sup> Artera spinală posterioară se poate desprinde fie direct din artera vertebrală, fie din artera cerebeloasă postero-inferioară.



*Artera spinală anterioară* este unică și se formează prin unirea a câte o ramură desprinsă din fiecare AV, având un traiect descendent în poziție mediană pe fața anterioară a bulbului rahidian și a măduvei spinării (se găsește în fisura mediană anterioară).

*Arterele spinale posterioare* sunt în număr de două, provenind câte una din AV de fiecare parte, și au traiect descendent pe suprafața postero-laterală a măduvei spinării, trecând în apropierea ramurilor posterioare ale nervilor spinali.

Astfel, măduva spinării are două tipuri de vascularizație arterială: un sistem longitudinal, format din artera spinală anterioară și arterele spinale posterioare, și un sistem segmentar, format din arterele radiculare<sup>185</sup>. Aproximativ două treimi anterioare ale măduvei au ca sursă de vascularizație sistemul spinal anterior și este de remarcat faptul că nu există anastomoze între sistemele arteriale anterior și posterior. În plus, arterele spinale nu au un calibru constant, acesta fiind mai mare cervical și lombar și mai redus toracal, ceea ce face ca segmentul medular toracal să fie mai susceptibil la ischemie, atât spontan, cât și în timpul intervențiilor chirurgicale.

*Artera cerebeloasă postero-inferioară* (ACPI) este cea mai mare ramură a AV și irigă vermisul cerebelos (suprafața inferioară), nucleii cerebeloși profunzi<sup>186</sup>, suprafața inferioară a emisferelor cerebeloase și regiunea dorso-laterală a bulbului rahidian<sup>187</sup>.

Din TB se desprind arterele pontine, artera labirintică, artera cerebeloasă antero-inferioară, artera cerebeloasă superioară și artera cerebrală posterioară.

*Artera labirintică* vascularizează urechea internă, având un traiect comun cu nervii facial și acustico-vestibular prin meatul acustic intern.

*Artera cerebeloasă antero-inferioară* are ca teritoriu vascular regiunea anterioară și inferioară a emisferelor cerebeloase și partea infero-laterală a punții.

<sup>185</sup> Arterele radiculare sunt ramuri din arterele vertebrale la nivel cervical, din arterele intercostale la nivel toracal și din arterele lombare la nivel lombar.

<sup>186</sup> Vezi capitolul despre cerebel.

<sup>187</sup> Ocluzia ramurilor bulbare ale ACPI duce la apariția sindromului Wallenberg. Deseori se produce însă numai ocluzia ramurilor cerebeloase ale ACPI, care se manifestă clinic prin ataxie, vertij, nistagmus și lateropulsie.



Artera cerebeloasă superioară se desprinde din TB înaintea originii arterelor cerebrale posterioare. Se află în raport cu nervul oculomotor comun și irigă partea superioară a emisferelor cerebeloase și vermisului, epifiza, nucleii cerebeloși, pedunculii cerebeloși superiori și mijlocii, partea supero-laterală a punții și o parte a mezencefalului.

Arterele cerebrale posterioare (ACP) iau naștere prin diviziunea TB și au un traiect către lateral, în unghi drept față de TB, în jurul mezencefalului. La scurtă distanță de origine se unesc cu arterele comunicante posterioare, închizând astfel sistemul anastomotic al poligonului Willis. Ramurile corticale (superficiale) ale ACP vascularizează suprafețele medială și inferioară ale lobului temporal și lobul occipital (unde se găsește cortexul vizual). Ramurile profunde perfcorează substanța cerebrală și irigă parțial talamusul, nucleul lenticular, mezencefalul, corpii geniculați mediali și epifiza și în totalitate hipocampul, nucleul amigdalian, și diencefalul. Artera coroidiană posterioară este o ramură a ACP care irigă plexul coroidian în coarnele inferioare ale ventriculilor laterali și ventriculului III.

Din porțiunea proximală a ACP se desprind ramuri penetrante, care irigă paramedian mezencefalul, și ramuri circumferențiale, care irigă porțiunea antero-laterală mezencefalică.

De asemenea, la nivelul bulbului și punții, ramurile bulbare și pontine enumerate mai sus sunt tot de tip penetrant (paramediane) și circumferențial. Cele circumferențiale sunt scurte (irigă porțiunea anterioară și mediolaterală a trunchiului cerebral) și lungi (irigă regiunea posterioară a trunchiului cerebral).

## Sindroame neurovasculare

Ocluzia unei artere cerebrale duce la apariția unui tablou clinic specific, în funcție de funcțiile regiunii cerebrale afectate (sindroame topografice vasculare). Tabelul 11 prezintă sindroamele vasculare cele mai importante.



Tabelul 11. Sindroamele topografice vasculare cele mai frecvente

Teritoriul arterial	Semiologie
Artera oftalmică (artera retiniană)	Cecitate monoculară tranzitorie (amaurosis fugax)
Artera cerebrală medie (la origine)	Hemiplegie contralaterală Pareză facială centrală contralaterală Hemihipoestezie contralaterală (inclusiv hemifața) Afazie globală (dacă este implicat emisferul dominant) Deviație a capului și globilor oculari către partea leziunii Hemianopsie omonimă contralaterală (prin lezarea căilor vizuale de la nivelul lobului temporal) Neglijarea hemispațiului contralateral <sup>188</sup> (dacă este implicat emisferul non-dominant)
Artera cerebrală medie (ramura ascendentă)	Hemipareză contralaterală, predominant facio-brahială Hemihipoestezie contralaterală (inclusiv hemifața) Afazie predominant expresivă (dacă este implicat emisferul dominant) Neglijarea hemispațiului contralateral (dacă este implicat emisferul non-dominant)
Artera cerebrală medie (ramura descendentă)	Hemianopsie omonimă contralaterală Afazie predominant receptivă (dacă este implicat emisferul dominant) Apraxie de construcție (dacă este implicat emisferul non-dominant)
Artera cerebrală medie – teritoriul terminal al ramurii ascendente (lobul parietal inferior – girus angular) – emisfer dominant	Sindromul Gerstmann, constând în: agnozie digitală <sup>189</sup> , confuzie stânga-dreapta <sup>190</sup> , acalculie <sup>191</sup> și agrafie <sup>192</sup>
Artera cerebrală medie (ramuri penetrante)	Hemipareză ataxică (hemipareză contralaterală asociată cu ataxie a membrelor de aceeași parte) <sup>193</sup>
Artera cerebrală anterioară (la origine)	Hemipareză contralaterală, eventual cu distonie Abulie Dezinhibare Reflexe primitive (de agățare, de supt) Tulburare cognitivă Alterarea sensibilității corticale (epicritice) Apraxia mersului

<sup>188</sup> Se asociază, în cazul ocluziei ACM de partea emisferului non-dominant, cu *hemiasomatognozie* (pacientul nu își recunoaște membrele de partea deficitului motor), *anozognozie* (nu conștientizează gravitatea bolii) și *anozodiaforie* (distimie, cu stare psihică „de bine” nemotivată, în ciuda deficitelor neurologice majore) în cadrul sindromului **Anton-Babinski**.

<sup>189</sup> Imposibilitatea de a denumi degetele (ale ambelor mâini).

<sup>190</sup> Imposibilitatea de a identifica în mod corect părțile dreaptă și stângă ale corpului.

<sup>191</sup> Imposibilitatea de a efectua calcule aritmetice.

<sup>192</sup> Imposibilitatea de a scrie.

<sup>193</sup> Hemipareza ataxică poate apărea și prin leziune în baza punții, prin ocluzia arterelor penetrante pontine.



<b>Artera cerebrală anterioară (ramura superficială)</b>	Hemipareză contralaterală predominant crurală Abulie Dezinhibare Reflexe primitive Tulburare cognitivă Alterarea sensibilității corticale (epicritice) Apraxia mersului
<b>Artera cerebrală anterioară (ramura profundă – artera recurentă Heubner)</b>	Hemipareză contralaterală predominant faciobrahială <sup>194</sup> , uneori asociată cu distonie la acest nivel
<b>Artera cerebrală posterioară (ramura superficială)</b>	Hemianopsie omonimă contralaterală (prin afectarea cortexului vizual) – în sindromul de top de bazilară afectarea este bilaterală, determinând cecitate corticală
<b>Artera cerebrală posterioară (ramura profundă talamică)</b>	Sindromul Déjerine-Roussy (sindromul talamic) <sup>195</sup> , constând în: hemihipoestezie contralaterală, sindrom algic la nivelul hemicorpului, „mână talamică” <sup>196</sup> , ataxie (determinată de deficitul de sensibilitate profundă)
<b>Artera cerebrală posterioară (ramură penetrantă mezencefalică)</b>	Sindromul Weber <sup>197</sup> , care constă în: hemipareză contralaterală, egal distribuită, pareză ipsilaterală de nerv oculomotor comun și tremor (afectarea nucleului roșu)
<b>Artera cerebeloasă superioară</b>	Ataxie cerebeloasă ipsilaterală, dizartrie, hemihipoestezie termoalgezică contralaterală /prin afectarea tractului spinotalamic), greață/vărsături
<b>Artera cerebeloasă antero-inferioară</b>	Sindromul Marie-Foix (sindromul pontin lateral inferior) <sup>198</sup> , constând în: hemiataxie ipsilaterală, hemipareză contralaterală, hemihipoestezie termoalgezică contralaterală (prin afectarea tractului spinotalamic)

<sup>194</sup> La prima vedere poate fi dificil de înțeles de ce în acest caz există o predominanță faciobrahială. Explicația constă în faptul că ganglionii bazali sunt la fel de importanți ca și cortexul motor pentru motilitate (vezi capitolul despre ganglionii bazali). Dintre aceștia, nucleul caudat reglează motilitatea extremității cefalice, în timp ce putamenul, pe cea a membrilor și trunchiului. În infarctul cerebral produs prin ocluzia arterei recurente Heubner este mai afectat nucleul caudat decât putamenul, de aceea apare predominantă faciobrahială a hemiparezei.

<sup>195</sup> A fost descris de către Joseph Jules Déjerine și de către Gustave Roussy în Franța, în 1906. Sindromul apare prin leziunea talamusului posterior, în urma accidentelor vasculare ischemice sau hemoragice. Acest sindrom afectează aproximativ 2% dintre pacienții cu accidente vasculare cerebrale.

<sup>196</sup> „Mâna talamică” se caracterizează prin flexia articulațiilor metacarpofalangiene, cu hiperextensia articulațiilor interfalangiene.

<sup>197</sup> Sindromul Weber face parte din categoria sindroamelor alterne, caracteristice trunchiului cerebral, care asociază semne de fibre lungi de o parte, cu semne de nuclei de partea cealaltă.

<sup>198</sup> Acest sindrom poate să fie determinat și de ocluzia ramurilor circumferențiale ale TB de la nivel pontin.



<b>Artera cerebeloasă posteră-inferioară</b>	Sindromul Wallenberg (sindromul bulbar lateral) <sup>199</sup> , care constă în: hemihipoestezie termoalgeică contralaterală (prin afectarea tractului spinotalamic), hipoestezie termoalgeică la nivelul hemifetei ipsilaterale (prin afectarea nucleului trigemenului), ataxie ipsilaterală, nistagmus, vertij, greață (afectarea nucleilor vestibulari bulbari), disfagie (afectarea nucleului ambiguu), sindrom Horner (afectarea fibrelor simpatice descendente), sughiț
<b>Trunchiul bazilar (ramurile pontine bilaterale)</b>	Sindromul locked-in (sindrom pontin ventral bilateral), care constă în: tetraplegie, biplegie facială (afectarea nucleilor faciali), oculomotricitate pe orizontală abolită (afectarea nucleilor abducens), anartrie
<b>Trunchiul bazilar (ramuri penetrante)</b>	Sindromul Raymond (sindrom pontin paramedian superior), care constă în: diplopie prin pareză ipsilaterală de nerv abducens și hemipareză contralaterală
<b>Trunchiul bazilar (ramuri penetrante și ramuri circumferențiale scurte)</b>	Sindromul Millard-Gubler (sindrom pontin paramedian), care constă în: diplopie prin pareză ipsilaterală de nerv abducens, pareză facială periferică ipsilaterală și hemipareză contralaterală
<b>Artera vertebrală (ramuri penetrante bulbare)</b>	Sindromul Déjerine <sup>200</sup> (sindromul bulbar medial), care constă în: hemipareză contralaterală, hemihipoestezie profundă contralaterală (afectarea lemniscului medial) și pareză de nerv hipoglos ipsilaterală, cu devierea și hemiatrofia limbii
<b>Artera vertebrală (ramuri circumferențiale bulbare)</b>	Sindromul Wallenberg (vezi mai sus)

<sup>199</sup> Același sindrom poate apărea prin ocluzia ramurilor circumferențiale ale AV de la nivel bulbar.

<sup>200</sup> Același sindrom poate apărea prin ocluzia arterei spinale anterioare. A nu se confunda cu sindromul Déjerine-Roussy.



# ACCIDENTELE VASCULARE CEREBRALE ISCHEMICE

**A**ccidentele vasculare cerebrale (AVC) sunt de două tipuri: *ischemice*<sup>201</sup> (iau naștere prin procese trombotice sau embolice) și *hemoragice* (apar prin ruperea peretelui unui vas cerebral). Din punct de vedere al frecvenței, AVC ischemice sunt pe primul loc în Europa și S.U.A. reprezentând 80% din totalul AVC<sup>202</sup>. Simptomatologia nu este niciodată suficientă pentru a stabili tipul de AVC<sup>203</sup>, de aceea întotdeauna este nevoie de investigații paraclinice (dintre care investigația cea mai importantă și care se efectuează în urgență este tomografia computerizată cerebrală)<sup>204</sup>.

**Reglarea fluxului sangvin cerebral (FSC).** FSC normal se situează în jurul valorii de 50 ml/100 grame de țesut cerebral/minut, fiind reglat în funcție de necesitățile metabolice ale creierului. FSC total este, în condiții normale, de 700-1000 ml/minut, din care fiecare arteră carotidă este responsabilă pentru aproximativ 300-400 ml, iar întregul sistem vertebro-bazilar participă cu 100-200 ml. În plus, vasele cerebrale sunt capabile de autoreglare a dimensiunilor luminale, astfel încât FSC să rămână constant, în condițiile variației tensiunii arteriale (TA) sistemice. Astfel, prin mecanism neurogen, arteriolele cerebrale își reduc lumenul când tensiunea arterială crește și își dilată lumenul când tensiunea arterială scade. Este important ca FSC să fie menținut la valori normale, întrucât creșterea acestuia provoacă, *hipertensiune intracraniană* prin hiperemie, iar scăderea acestuia duce la *ischemie cerebrală*. Aceasta

<sup>201</sup> AVC ischemice constituite mai sunt denumite infarcte cerebrale.

<sup>202</sup> În România, această proporție este semnificativ modificată în favoarea AVC hemoragice.

<sup>203</sup> Hipocrate (460-370 î.e.n.) a fost primul om din istorie care a descris instalarea bruscă a deficitului motor, denumind această boală *apoplexie* („lovitură violentă” în greaca veche).

<sup>204</sup> Stabilirea tipului de AVC este extrem de importantă și trebuie efectuată cât mai rapid cu putință, întrucât tratamentul hemoragiei și cel al ischemiei cerebrale sunt diferite.



apare la un FSC mai mic de 20 ml/100 grame de țesut cerebral/minut iar la sub 10 ml/100 grame de țesut cerebral/minut apare rapid necroza țesutului cerebral. La peste 55-60 ml/100 grame de țesut cerebral/minut presiunea țesutului cerebral începe să crească, treptat apărând semnele sindromului de hipertensiune intracraniană. Prin autoreglare, FSC poate fi menținut în limite normale la valori ale TA medii între 60 și 150 mm Hg, în afara acestui interval FSC scăzând și respectiv crescând linear.

Un al doilea sistem de autoreglare a vaselor cerebrale, nelegat de TA sistemică, este cel metabolic. Când sângele arterial este bogat în  $\text{CO}_2$ , arterioarele cerebrale se dilată, când este sărac în  $\text{CO}_2$ , se produce vasoconstricție. Un efect contrar, dar mai puțin prompt îl are presiunea parțială a  $\text{O}_2$ : la o presiune mare apare vasoconstricția, iar la o presiune mică, vasodilatația. Prin acest mecanism de autoreglare este posibilă adaptarea aproape instantanee a fluxului sangvin la necesitățile unei anumite regiuni cerebrale care se activează într-un anumit moment. Activarea duce la o extracție mai mare a  $\text{O}_2$  și la o creștere locală a  $\text{CO}_2$ , care produc vasodilatație în arteriolele locale, cu o creștere secundară a fluxului sangvin<sup>205</sup>. În plus, endoteliul vascular, prin NO și endoteline, participă, de asemenea, la autoreglare (NO endotelial<sup>206</sup> este vasodilatator). În concluzie, autoreglarea vaselor cerebrale funcționează predominant neurogen la nivelul vaselor de calibru mare și predominant umoral la nivelul vaselor mici<sup>207</sup>.

**Definiții.** AVC ischemic este un sindrom clinic caracterizat prin instalarea bruscă a unui deficit neurologic din cauza scăderii fluxului sangvin într-o anumită regiune cerebrală. Dacă această scădere a fluxului este importantă și durează suficient astfel încât să producă necroză a țesutului cerebral, apare un AVC ischemic constituit (infarct cerebral). Dimpotrivă, dacă scăderea fluxului este tranzitorie

<sup>205</sup> IRM funcțională cerebrală se bazează pe modificarea gazelor sangvine în sângele venos, în funcție de activitatea regiunii cerebrale respective (secvențele T2 detectează modificări de semnal la modificări minime ale gradului de oxigenare a sângelui, spre exemplu modificări de mai mici de 2% pentru o putere de 1,5 Tesla). IRM funcțională este extrem de utilă în studiul funcțiilor diferitelor regiuni cerebrale.

<sup>206</sup> Oxidul nitric (NO) este produs la nivel cerebral de către trei tipuri de nitric oxid-sintetază (NOS): endotelială, neuronală și inductibilă. NO endotelial este protector împotriva ischemiei cerebrale, în timp ce NO sintetizat la nivelul parenchimului cerebral joacă roluri duale, putând deveni, în funcție de condiții, și neurotoxic.

<sup>207</sup> Pe lângă presiunile parțiale ale  $\text{CO}_2$  și  $\text{O}_2$ , în autoreglarea umorală par să mai fie importanți pH-ul local, concentrația adenozei și a ionilor de  $\text{K}^+$ .



și nu produce necroză a țesutului cerebral, vorbim despre un atac ischemic tranzitor (AIT)<sup>208</sup>.

AVC ischemic trebuie diferențiat de *ischemia cerebrală globală*, care se întâlnește în stopul cardiac resuscitat tardiv și în colaps, cât și de *hipoxia cerebrală globală*, care este efectul asfixiei sau intoxicației cu monoxid de carbon. În ischemie, țesutul cerebral este privat atât de oxigen, cât și de substanțe nutritive, în timp ce în hipoxie scade numai aportul de oxigen, cele două situații implicând situații fiziopatologice în parte diferite. În ischemia și hipoxia cerebrală globală se produc leziuni biemisferice extinse, cele mai sensibile zone fiind substanța albă<sup>209</sup> și ganglionii bazali.

**Factorii de risc.** Ca orice altă formă de patologie umană, AVC rezultă în urma interacțiunii dintre predispoziția genetică și factorii de mediu. Factorii de risc genetici nu pot fi înlăturați, dar sunt rari (spre exemplu statusul procoagulant prin deficit de proteină S); în schimb stilul de viață conține adesea componente comportamentale modificabile.

*Factori de risc nemodificabili* sunt: vârsta (riscul se dublează la fiecare 10 ani după vârsta de 55 de ani), antecedentele heredo-colaterale (riscul este mai mare în familiile ai căror membri au suferit boli vasculare), rasa (riscul este mai mare pentru rasa neagră decât pentru rasa caucaziană), sexul (AVC este mai frecvent la bărbați decât la femei, însă mortalitatea prin AVC este mai mare la femei decât la bărbați), evenimente vasculare în antecedente (AVC, accident ischemic tranzitor<sup>210</sup> sau infarct miocardic).

*Factori de risc modificabili* sunt: hipertensiunea arterială<sup>211</sup>, diabetul zaharat, fibrilația atrială, ateromatoza carotidiană asimptomatică, boala arterelor periferice, bolile cardiace (boala cardiacă ischemică, insuficiența cardiacă), hipercolesterolemia, hiperfibrinogenemia, hiperhomocisteinemia, anemia<sup>212</sup> cu celule falciforme

<sup>208</sup> Conform terminologiei corecte, în momentul de față AIT reprezintă un deficit neurologic focal cu durată de maximum o oră, produs de scăderea fluxului sangvin într-o regiune cerebrală. Ischemiile cerebrale se soldează cu deficite neurologice care se remit complet, însă după o perioadă mai lungă de timp, sunt denumite AVC ischemice cu remitere completă a simptomatologiei.

<sup>209</sup> Substanța albă primește un flux sangvin de circa 4 ori mai redus decât substanța cenușie.

<sup>210</sup> Apariția unui atac ischemic tranzitor crește riscul de AVC de aproximativ 10 ori în comparație cu o persoană de aceeași rasă, sex și vârstă, care nu a suferit un asemenea atac.

<sup>211</sup> Hipertensiunea arterială este factor de risc, atât pentru AVC ischemic, cât și pentru AVC hemoragic.

<sup>212</sup> Anemia, sub diversele ei forme, reprezintă în general un factor agravant pentru ischemia cerebrală și nu o cauză propriu-zisă.



(siclemia sau drepanocitoza), obezitatea, fumatul<sup>213</sup>, sedentarismul, condiția socio-economică precară, consumul de droguri, consumul de alcool în cantități crescute<sup>214</sup>.

**Hipertensiunea arterială (HTA)** este cel mai important factor de risc modificabil pentru AVC ischemic. Riscul persoanelor hipertensive de a suferi un AVC este de 4-6 ori mai mare decât riscul persoanelor de aceeași rasă, vârstă și sex, cu valori normale ale TA<sup>215</sup>. HTA cronică induce mecanisme vasculare adaptative (la nivelul arterelor coronare, cerebrale, renale), cum sunt hipertrofia mediei și remodelarea vaselor, cu apariția aterosclerozei, rigidității parietale și modificărilor endoteliale la nivelul intimei. Cele mai afectate sunt însă vasele cerebrale mici – arterele lenticulostriate din sistemul carotidei interne și cele perforante și cerebeloase din sistemul vertebro-bazilar, care suferă procesul de lipohialinoză. Ca urmare a procesului de modificare a vaselor atât de mari, cât și de mici dimensiuni, la pacienții hipertensivi cronici limitele între care funcționează autoreglarea vaselor cerebrale se deplasează către dreapta, ajungând la valori ale TA medii sistemice între 100 și 170 mm Hg.

**Etiologia.** Majoritatea AVC ischemice se produc prin *mecanism trombo-embolic*, prin desprinderea unor fragmente de trombi formați la nivelul vaselor cerebrale mari cu leziuni ateromatoase și migrarea acestora în circulația cerebrală (embolie arterio-arterială). Mai puțin frecventă este *embolia cardiacă* (la pacienți cu fibrilație atrială, boală valvulară, tromboză ventriculară post-infarct miocardic, mixom) sau *paracardiacă* (de la nivelul peretelui arterei aorte). Un *mecanism pur trombotic* se întâlnește mai ales în cazul vaselor mici cerebrale (microangiopatie), lenticulostriate sau penetrante, acestea fiind afectate sever atât la hipertensivi, cât și la diabetici. Acest mecanism se întâlnește în accidentele de tip lacunar. Un alt *mecanism*, și anume cel *hemodinamic*, se produce în condițiile în care există mai multe leziuni stenozante în circulația cerebrală, în mod normal asimptomatice, dar care în condițiile scăderii TA nu mai permit o autoreglare suficientă și duc la scăderea FSC sub pragul de ischemie. Adesea, infarctele cerebrale prin mecanism hemodinamic apar în regiunile așa-numite „de graniță”, la limita

<sup>213</sup> Fumatul în combinație cu administrarea de contraceptive orale crește riscul de AVC semnificativ mai mult decât fumatul singur.

<sup>214</sup> Consumul exagerat de alcool este un factor de risc mai puternic pentru AVC hemoragic decât pentru AVC ischemic.

<sup>215</sup> <http://www.strokecenter.org>



dintre două teritorii vasculare adiacente.<sup>216</sup> Cea mai frecventă cauză a AIT este embolul plachetar<sup>216</sup> (de origine arterială sau cardiacă) de mici dimensiuni, care este rapid lizat în circulația terminală.

Pentru a sistematiza cauzele care determină AVC ischemice, dintre care unele sunt frecvente, altele mai rare, le putem împărți în procese patologice care afectează *sistemul arterial* (aterotromboza, disecțiile arteriale, vasculitele din colagenoze, displazia fibromusculară<sup>217</sup>, arteritele granulomatoase Takayashu și Horton, boala moyamoya<sup>218</sup>, boala CADASIL<sup>219</sup>), *cordul* (infarctul miocardic, valvulopatiile, endocardita infecțioasă sau non-infecțioasă, fibrilația atrială paroxistică sau cronică, persistența de foramen ovale) sau *sângele* (*coagulopatii genetice* prin deficite de proteina C, S, anti-trombină III sau sindrom de anticorpi antifosfolipidici sau *vâscozitate sangvină crescută* în policitemii, trombocitoze, leucemii, gamopatii monoclonale de tip mielom multiplu sau boală Waldenström).

### Atacul ischemic tranzitor

Deficitele neurologice produse de AIT survin brusc (se instalează de obicei pe parcursul unui minut) și sunt de obicei de scurtă durată (durata medie pentru AIT carotidiene este de 14 minute, iar pentru AIT vertebro-bazilare de 8 minute<sup>220</sup>). Procesul fiziopatologic care stă la baza AIT este scăderea sau întreruperea temporară a fluxului sangvin într-o regiune cerebrală precis delimitată care are ca efect

<sup>216</sup> Contrar unei credințe false și popularizate absurd, conform căreia AIT ar fi rezultatul unui spasm al arterelor cerebrale. Spasmul arterelor cerebrale nu apare în AIT, ci în alte situații patologice, cum sunt traumatismele cerebrale, hemoragia subarahnoidiană, encefalopatia hipertensivă sau angiografia cerebrală).

<sup>217</sup> Displazia fibromusculară este o boală a arterelor de calibru mediu și mare, de etiologie necunoscută, care afectează sexul feminin la vârste tinere sau adulte. Boala afectează în primul rând arterele renale, fiind una dintre cauzele HTA renovasculare, arterele carotide interne fiind pe al doilea loc ca frecvență a leziunilor (la 65% dintre paciente apare afectare de ACI bilaterală). Pacientele pot prezenta infarct cerebral, AIT, anevrisme ale circulației cerebrale sau disecție carotidiană.

<sup>218</sup> Moyamoya este o afecțiune progresivă în care apare stenoza și ocluzia vaselor mari cerebrale, în special de la nivelul poligonului lui Willis. La nivelul acestor vase apar îngroșarea progresivă a intimei, depozite lipidice, subțierea mediei. Etiologia afecțiunii nu este lămurită, studii recente arată că este o boală genetică autosomal dominantă cu penetranță redusă. Numele „moyamoya” vine din japoneză, în care înseamnă „nor de fum”, aspect sugerat de rețelele anastomotice din jurul vaselor stenozate evidențiate prin angiografie.

<sup>219</sup> CADASIL = cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, boală genetică determinată de mutația genei care codifică Notch 3 (19p13.1), cu penetranță completă și transmitere de tip mendelian (Joutel et al, 1997).

<sup>220</sup> După Landi, 1992.



inhibarea reversibilă a activității neuronale, fără a declanșa moarte celulară. Explorările de imaginerie cerebrală (CT, IRM) nu identifică leziuni responsabile pentru deficitul neurologic apărut.

Incidența AIT se situează global între 80 și 200 de cazuri/100.000 de locuitori, fiind de sub 10 cazuri/100.000 de locuitori sub vârsta de 60 de ani. Rasa neagră este semnificativ mai afectată decât rasa caucaziană și sexul masculin mai afectat decât sexul feminin. Apariția unui AIT se corelează atât cu un risc major pentru AVC ischemic, cât și cu o incidență crescută a bolii cardiace ischemice, motiv pentru care orice pacient cu AIT trebuie evaluat nu numai neurologic, ci și cardiologic. În urma unui AIT, riscul de AVC ischemic este de 5% în următoarea săptămână și de până la 20% în următoarele 3 luni.

Cauza majoră a AIT este aterotromboza arterelor carotide și vertebrale. Alte cauze posibile, dar mai rare, sunt valvulopatiile, fibrilația atrială și disecția arterială (pentru o listă completă a etiologiilor vezi mai sus). AIT repetitive și eventual cu simptome care cresc în intensitate reprezintă o mare urgență, de cele mai multe ori fiind produse de tromboză în progresie (mai ales în sistemul vertebro-bazilar). Este de menționat, de asemenea, că uneori AVC lacunare de mici dimensiuni cu anumite localizări strategice (punte, capsulă internă) pot evolua din punct de vedere clinic cu remiterea relativ rapidă a deficitului, mimând un AIT.

Pacientul care a suferit un AIT trebuie explorat atât prin imaginerie cerebrală (CT, IRM fără contrast), cât și prin examen echo-Doppler al vaselor cervico-cerebrale, electrocardiogramă și eventual ecografie cardiacă și angio-IRM cerebral. În cazul identificării unor leziuni stenotice, angiografia cerebrală 4 vase este necesară pentru o evaluare vasculară completă în vederea unui posibil tratament chirurgical sau neurointervențional (endarterectomie sau stentare).

Tratamentul medicamentos obișnuit al pacienților cu AIT este de prevenție secundară, anume pentru încercarea de a preveni un alt eveniment ischemic. Majoritatea cazurilor au indicație pentru tratament antiagregant, tratamentul anticoagulant fiind rezervat celor cu sursă de embolie cardiacă (vezi mai jos tratamentul AVC ischemic). Dacă pacientul primește deja antiagregant se poate administra o combinație de două antiagregante (aspirină cu dipiridamol<sup>221</sup> cu eliberare lentă) sau se poate schimba antiagregantul (clopidogrel în loc de aspirină<sup>222</sup>).

<sup>221</sup> Aspirină 50 mg/Dipiridamol 400 mg conform Sacco et al, 2005.

<sup>222</sup> Asocierea de aspirină și clopidogrel nu s-a dovedit mai eficientă în prevenția AVC ischemic după AIT, conform studiului MATCH – vezi Lutsep, 2006.



## Infarctul cerebral

**Clasificare și evoluție clinică.** Din punct de vedere al simptomatologiei clinice, după instalarea bruscă a deficitelor neurologice (care se constituie într-un sindrom vascular cerebral, în funcție de topografia leziunii), infarctele cerebrale pot evolua: cu deficit staționar pentru următoarele ore/zile (*ictus finit* sau *accident constituit*), cu deficit cu instalare progresivă (*ictus în progresie*), în care agravarea semnelor neurologice se produce de-a lungul a 24 de ore pentru teritoriul carotidian și chiar 48-72 de ore pentru teritoriul vertebro-bazilar sau cu deficit important inițial care regresează parțial în următoarele ore (*ictus în regresie*) sau chiar dispăre complet (*AVC ischemic remis clinic*). Un deficit neurologic fluctuant pe o perioadă de mai mult de trei zile trebuie să ridice probleme de diagnostic diferențial.

În perioada de evoluție acută, AVC ischemic este rareori fatal. Infarctele cerebrale pot determina exitus dacă se produc în teritoriul vertebro-bazilar și afectează partea ventro-laterală a bulbului rahidian<sup>223</sup>, cu rol în reglarea ritmului cardiac și respirator. De asemenea, infarctele cerebeloase de mari dimensiuni, prin edemul asociat leziunii ischemice pot determina compresiune asupra trunchiului cerebral, cu stop cardio-respirator. AVC ischemice carotidiene de mari dimensiuni (teritoriul ACM complet sau teritoriul ACI complet) se însoțesc de edem cerebral important, sindrom de hipertensiune intracraniană sever (mai ales la pacienții tineri), uneori cu herniere secundară a parenchimului cerebral și compresiune asupra trunchiului cerebral și astfel se pot solda cu deces. Pacienții cu infarct cerebral pot deceda în primele zile de evoluție și din cauza complicațiilor (infarct miocardic, pneumonie de aspirație, alte complicații septice etc.). Mortalitatea cumulativă la o lună după primul AVC ischemic este de 5%, cauza acestor decese fiind în trei sferturi din cazuri, vasculară<sup>224</sup>.

**Diagnosticul infarctului cerebral.** În cazul oricărui pacient cu un deficit neurologic focal brusc instalat trebuie suspiciat un AVC. Evaluarea clinică neurologică inițială trebuie să stabilească dacă este vorba despre un sindrom neurovascular și, în caz afirmativ trebuie să fie urmată cât mai rapid de o tomografie computerizată

<sup>223</sup> Cum se poate întâmpla în sindromul Wallenberg, fie în teritoriul ACPI, fie al ramurilor circumferențiale bulbare ale arterei vertebrale.

<sup>224</sup> Hartmann et al, 2001.



cerebrală (fără contrast) care are rolul de a diferenția între AVC ischemice și hemoragice. În cazul hemoragiei cerebrale, CT cerebrală va evidenția *hiperdensitate* la nivelul zonei de sângerare, aceasta evidențiindu-se din primul moment de la debutul afecțiunii. Dimpotrivă, în cazul unui AVC ischemic CT cerebrală va evidenția o *hipodensitate* la nivelul țesutului cerebral care respectă un anumit teritoriu de vascularizație cerebrală. Investigația tomografică efectuată în primele ore de la infarctul cerebral poate să nu evidențieze nici o anomalie sau să demonstreze numai semne precoce indirecte, cum sunt ștergerea girațiilor corticale (sugerează un infarct de mari dimensiuni, care afectează peste 30% din emisferul afectat), dispariția diferenței de densitate între cortex și substanța albă subcorticală sau între ganglionii bazali și substanța albă. Imaginea de hipodensitate vasculară tipică se poate constitui până la 48 de ore de la debutul simptomatologiei infarctului cerebral. În plus, CT cerebrală nu are o sensibilitate bună în detectarea leziunilor ischemice de mici dimensiuni de la nivelul fosei posterioare sau de la nivelul cortexului cerebral, în principal din cauza artefactelor osoase. Uneori CT cerebrală identifică zone hiperdense în interiorul hipodensității ischemice, în acest caz fiind vorba despre un infarct cerebral transformat hemoragic<sup>225</sup>.

Pe lângă excluderea AVC hemoragic, efectuarea în regim de urgență a CT cerebrale mai oferă un avantaj – și anume acela al diagnosticului diferențial imagistic cu alte afecțiuni care pot mima clinic un infarct cerebral – tumorile cerebrale primare, metastazele cerebrale, parazitozele cerebrale, malformațiile arterio-venoase cerebrale etc.

**Zona de penumbră ischemică și mismatch-ul difuzie/perfuzie.** Deși nu este un examen de rutină, IRM cerebrală poate fi utilă pentru cazuri selecționate cu AVC ischemice, în care evidențiază cu o sensibilitate și o rezoluție superioare CT cerebrale localizarea și extinderea infarctului cerebral, indiferent de regiunea afectată. Secvențele FLAIR și IRM de difuzie au o sensibilitate mai bună decât CT<sup>226</sup> și decât secvențele RM clasice pentru detectarea precoce a infarctelor (necrozei) cerebrale. IRM de perfuzie identifică aria cerebrală cu un deficit de FSC. Dacă aria de perfuzie este mai mare decât aria de difuzie<sup>227</sup>, ceea ce se întâmplă în general

<sup>225</sup> Transformarea hemoragică este o complicație a AVC ischemic care survine mai frecvent (30%) în cazul mecanismului cardio-embolic.

<sup>226</sup> În schimb, CT are o sensibilitate mai bună în detectarea sângelui la nivel cerebral decât IRM clasic.

<sup>227</sup> Nesuprapunerea zonei de difuzie cu aceea de perfuzie a mai fost denumită „mismatch” difuzie/perfuzie.



În primele 24 de ore de la debutul infarctului cerebral, diferența dintre cele două arii este ocupată de un țesut cerebral „la risc”, care a fost denumit *arie de penumbră ischemică*. Acest țesut poate fi salvat sau poate evolua cu moarte celulară tardivă<sup>228</sup>, în funcție de evoluția fluxului sangvin și de modificările metabolice din regiunea respectivă. În prezent, se caută strategii terapeutice pentru salvarea țesutului din zona de penumbră, hipotermia controlată fiind până acum singurul mijloc care pare eficient din acest punct de vedere, mai ales pentru pacienții tineri cu infarcte cerebrale de mari dimensiuni.

**Neuroprotecția și neuroplasticitatea.** *Neuroprotecția* reprezintă salvarea țesutului cerebral expus agresiunilor care în evoluția obișnuită se soldează cu moarte celulară și pierderea funcției. În modelele experimentale de culturi celulare și animale de laborator numeroase substanțe și-au dovedit capacitățile neuroprotectoare, însă în patologia neurologică umană nici în AVC ischemic și nici în bolile neurodegenerative (boala Parkinson, boala Alzheimer, boala Huntington, scleroza laterală amiotrofică, ataxia Friedreich etc.) nu s-au identificat substanțe care în studii clinice să aibă un efect neuroprotector sigur și semnificativ. *Neuroplasticitatea* este un fenomen fiziologic care dobândește anumite caracteristici particulare în patologia neurologică. Neuroplasticitatea reprezintă suma proceselor prin care sistemul nervos se modifică, fiind implicată în dezvoltarea circuitelor neuronale și în formarea de noi sinapse, în învățare și memorie. În urma apariției leziunilor cerebrale, în mod spontan țesutul cerebral adiacent inițiază un proces de înmugurare axonală, și formare de noi sinapse, încercând să preia „țintele” neuronale anterioare rămase fără conexiuni. Neuroplasticitatea diferă în potențial și caracteristici de la individ la individ, în plus depinde de dimensiunile leziunii recente, alte leziuni preexistente, comorbidități. Pentru ilustrarea fenomenului de neuroplasticitate în patologia neurologică, este potrivită evocarea recuperării lente a unui deficit neurologic post AVC, în săptămâni/luni de zile.

### Infarctul lacunar

În cadrul microangiopatiilor (bolile de vase cerebrale mici), obliterarea vaselor lenticulostriate, perforante, paramediane sau

<sup>228</sup> Moartea celulară din această regiune pare să fie în mare parte de tip apoptoză și mai puțin de tip necroză. Apoptoza este un tip de moarte celulară care se desfășoară lent (ore) de la agresiunea inițială, are nevoie de sinteză de proteine, se deosebește morfologic și biochimic de necroză și nu declanșează reacție inflamatorie la nivelul țesutului cerebral.



circumferențiale duc la leziuni cerebrale de mici dimensiuni, izolate, subcorticale, adesea multiple. Acest tip de ocluzie, produsă prin lipohialinoză (mai frecvent) sau aterotromboză, afectează arterele cu diametru între 30 și 300  $\mu\text{m}$ , producând infarcte cerebrale mici, care au fost denumite *lacune*, din cauza aspectului de mici cavități evidențiat la examenul macroscopic anatomo-patologic<sup>229</sup>. Ca aspect imagistic la CT cerebral, lacunele sunt definite ca hipodensități mici, rotund-ovalare, cu marginea bine conturată<sup>230</sup>. Cele mai frecvente localizări ale infarctelor lacunare sunt la nivelul putamenului, nucleului caudat, capsulei interne, talamusului, substanței albe profunde și punții. Cel mai important factor de risc pentru infarctul lacunar este HTA cronică.

Din punct de vedere semiologic, infarctele lacunare determină o simptomatologie caracteristică (tabelul 12). Cu toate acestea, multe lacune, ale căror localizări nu sunt „strategice”, nu se manifestă (infarcte „mute” clinic). Cu timpul însă, acumularea leziunilor de tip lacunar și extinderea bilaterală a acestora duc la deteriorarea progresivă a pacienților, care ajung să prezinte sindrom bipiramidal (fără deficit motor invalidant), cu reflexe osteotendinoase vii și spasticitate (prin lezarea capsulei interne), hipertonie de tip parkinsonian (rigiditate) la care uneori se asociază și tremor (prin lezarea ganglionilor bazali), disfonie și tulburări de deglutiție (prin lezarea fibrelor corticonucleare), râs și plâns facil (prin leziuni ale fibrelor cortico-pontine). Acest tablou clinic este reprezentativ pentru *sindromul pseudobulbar*<sup>231</sup>.

Tabelul 12. Sindroamele lacunare

Localizarea leziunii	Semne clinice
Ganglioni bazali și capsula internă	Semne piramidale izolate (clasic hemiplegia pură, mai frecvent hemipareză egal distribuită)
Substanța albă (fibre cortico-pontine)	Hemipareză ataxică
Punte	Sindrom dizartrie-mână inabilă
Talamus	Hemihipoestezie (hemianestezie)

<sup>229</sup> Lacunele cerebrale au fost descrise pentru prima dată de către medicul francez M. Durand-Fardel, în anul 1843. Lacunele pot apărea, mai rar, și prin alte mecanisme: embolii de mici dimensiuni, tulburări hemodinamice, hemoragiile cerebrale de mici dimensiuni.

<sup>230</sup> Pentru detalii, vezi Weisberg 1992.

<sup>231</sup> Denumirea de *pseudobulbar* provine de la semnele neurologice din sfera nervilor cranieni bulbari (disfonie, tulburare de deglutiție) întâlnite la acești pacienți, dar care se explică nu prin leziuni bulbare, ci pe fibrele cortico-bulbare.



Acumularea de infarcte lacunare mai poate duce, asociat sau nu cu sindromul pseudobulbar, la *demență vasculară*<sup>232</sup>, condiție în care apar tulburări de atenție, de memorie, delir, modificarea structurii de personalitate, incontinență sfincteriană.

### Tratamentul accidentelor vasculare cerebrale ischemice

Tratamentul infarctelor cerebrale comportă două tipuri de atitudini terapeutice și anume cel din faza acută (de urgență) și cel de prevenție secundară<sup>233</sup>.

**Tratamentul AVC ischemic acut** trebuie să se efectueze în unități de urgențe neurovasculare<sup>234</sup>, întrucât îngrijirea în unități specializate s-a dovedit a ameliora evoluția și prognosticul. Pacienții care de la debut prezintă o stare gravă, cu deficite neurologice majore și alterarea stării de conștiință trebuie intubați oro-traheal, monitorizați din punct de vedere al activității cardiace și trebuie să le fie asigurată o linie venoasă. Oxigen se administrează numai dacă valorile saturației O<sub>2</sub> sunt scăzute. Pacienții sunt menținuți în decubit dorsal, întrucât această poziție asigură o perfuzie cerebrală maximă.

*Fibrinoliza* (tromboliza) cu rtPA (activator tisular de plasminogen) efectuată în primele 3 ore de la debutul simptomelor AVC ischemic îmbunătățește semnificativ prognosticul (studii foarte recente identifică și beneficii mai reduse, dar semnificative, în intervalul de 3-6 ore post AVC ischemic). Pacienții selectați corect pentru tratament au o șansă cu 30% mai mare să aibă deficit minim sau să nu aibă deficit la 3 luni de la debutul AVC, riscul de hemoragie în urma tratamentului fiind de aproximativ 6%<sup>235</sup>. Fibrinoliza favorizează reperfuzia precoce, limitează aria infarctului, determină o recuperare mai rapidă a deficitelor neurologice și scurtează perioada de spitalizare. *Indicațiile fibrinolizei.* Fibrinoliza nu este

<sup>232</sup> Dementa vasculară cunoaște, pe lângă infarctele lacunare multiple, și alte subtipuri, cum sunt afectarea substanței albe (boala Binswanger) sau infarctul unic strategic. Toate aceste subtipuri au ca factor principal de risc HTA cronică și de aceea tipurile de leziuni cerebrale pot fi asociate.

<sup>233</sup> Termenul de prevenție secundară se referă la atitudinea terapeutică după ce un prim eveniment patologic (în cazul de față AVC ischemic) a avut loc. Prevenția primară se referă la măsurile care trebuie luate ca acest eveniment să nu aibă loc, adică tratamentul factorilor de risc (normalizarea valorilor TA și colesterolului, tratarea diabetului zaharat, tratamentul anticoagulant în fibrilația atrială, scăderea în greutate, abandonarea fumatului etc.)

<sup>234</sup> În limba engleză „stroke units”.

<sup>235</sup> Fulgham et al, 2004.



indicată decât dacă infarctul nu este transformat hemoragic, dacă dimensiunile infarctului nu depășesc 1/3 din volumul emisferei cerebrale, dacă nu sunt semne de efect de masă (de exemplu compresiune a peretelui ventriculului lateral sau deplasarea structurilor de linie mediană), dacă CT cerebral nu evidențiază semne imagistice precoce care să anunțe un infarct de mari dimensiuni (ștergerea de girații) și dacă zona de perfuzie este mai largă decât zona de difuzie (mismatch). De asemenea, fibrinoliza este contraindicată la pacienții cu alterarea stării de conștiență, la cei cu crize epileptice la debut, la cei cu istoric de hemoragie cerebrală sau diateză hemoragică sau hemoragii gastrointestinale sau urinare în ultimele 21 de zile, la cei cu intervenții chirurgicale în ultimele 14 zile și la cei care se află în tratament anticoagulant.

*Tensiunea arterială* este de cele mai multe ori crescută în AVC acut, această creștere având un caracter reactiv, fiind secundară creșterii rezistenței vasculare cerebrale. Pentru pacienții care nu sunt candidați pentru fibrinoliză, TA trebuie tratată dacă are valoare sistolică mai mare de 220 mm Hg sau valoare diastolică peste 120 mmHg<sup>236</sup>. Întrucât obiectivul terapeutic în acest caz este scăderea lentă a TA, este indicat labetalolul i.v. sau alternativ urapidilul sau nitroprusiatul de sodiu. În lipsa acestor preparate, folosirea captoprilului per os este acceptată deși are o durată scurtă de acțiune și poate scădea brusc valorile TA. În cazul prezenței unor comorbidități cu risc major care impun normalizarea TA, cum ar fi infarctul de miocard sau insuficiența cardiacă, tratamentul trebuie dirijat în funcție de ghidurile de cardiologie. Pentru pacienții care urmează să fie tratați prin fibrinoliză, TA nu trebuie să depășească 180/100 mm Hg, valorile mai mari crescând pericolul de transformare hemoragică.

*Glicemia* este adesea crescută în AVC acut, de asemenea reactiv, și poate fi nocivă pentru metabolismul cerebral în zona afectată de ischemie. De aceea, în primele 48 de ore, pacienții nu trebuie să primească glucoză perfuzabilă. În plus, orice glicemie mai mare de 180 mg/dl trebuie tratată cu insulină, care asigură un control al glicemiei mult mai precis decât antidiabeticele orale.

Frecvent, AVC ischemice, mai ales cele de mari dimensiuni, se însoțesc de *edem cerebral*. Tratamentul antiedematos cerebral urmărește scăderea presiunii intracraniene și ameliorarea deficitelor neurologice. Acesta se realizează prin administrarea de manitol și prin hiperventilație mecanică, care micșorează presiunea

<sup>236</sup> Hughes R et al, 2006.



intracraniană prin scăderea FSC. Ținta hiperventilației este o presiune parțială a  $\text{CO}_2$  de 32-36 mm Hg.

*Sindroamele febrile* sunt frecvente la debutul AVC ischemic. Normalizarea temperaturii pacienților este un obiectiv esențial, întrucât hipertermia duce la creșterea ariei de infarct. Tratamentul se poate realiza cu antipiretice obișnuite, dacă este nevoie administrare de antibiotice și chiar împachetări cu cearșafuri reci în cazuri extreme, dacă temperatura nu poate fi scăzută prin alte mijloace.

În plus, în lipsa altor contraindicații, tuturor pacienților cu infarct cerebral acut trebuie administrată *aspirină*, care reduce mortalitatea și riscul de recurență. Tratamentul anticoagulant cu heparină i.v. nu se administrează de rutină, fiind indicat numai în cazul accidentelor cardioembolice cu tromb intracardiac, în lipsa transformării hemoragice, în cazul disecțiilor arteriale sau al stenozei severe carotidiene înainte de intervenția chirurgicală. Tratamentul cu heparină este contraindicat în infarctele de mari dimensiuni (au risc mare de transformare hemoragică), în cazul HTA necontrolabile terapeutic sau la pacienții cu afectare importantă a substanței albe prin leziuni ischemice de vase mici (evidențiabilă tomografic ca leucoaraioză).

**Tratamentul de prevenție secundară** urmărește în primul rând tratamentul factorilor de risc. Astfel, un obiectiv important îl reprezintă normalizarea TA la pacienții hipertensivi, care scade riscul recurenței cu aproximativ 30%. Studiile clinice au arătat că indapamida, perindoprilul, combinația indapamidă + perindopril și ramiprilul aduc o scădere importantă a riscului de recurență, cu până la peste 40%. Pe lângă *inhibitorii enzimei de conversie* a angiotensinei, sartanii (inhibitori ai receptorilor de angiotensină) sunt în studii clinice de anvergură pentru evaluarea efectelor în profilaxia secundară.

*Statinele*, nu numai prin efectul direct asupra colesterolului seric, ci și prin efectele vasoprotectoare, sunt eficiente în prevenția secundară, fiind recomandate tuturor pacienților care au suferit un infarct cerebral, indiferent de valorile serice ale colesterolului. Cele mai folosite din această clasă sunt simvastatina și atorvastatina.

*Antiagregantele* scad riscul recurenței AVC ischemic cu aproximativ 20%. Cele mai folosite sunt aspirina (50-325 mg/zi), combinația dintre aspirină (50 mg/zi) și dipiridamol cu eliberare lentă (400 mg/zi) și clopidogrelul (75 mg/zi).



*Tratamentul antioagulant oral* (cu acenocumarol sau warfarină) este recomandat numai în anumite situații (fibrilație atrială cronică sau paroxistică, infarct miocardic recent sau anevrism ventricular sechelar, valvulopatii, endocardită sau prezența protezelor valvulare). Coagulograma trebuie controlată periodic, cu strictețe, pentru a păstra valorile I.N.R. între 2 și 3 (sub 2 tratamentul nu este eficient, peste 3 crește pericolul complicațiilor hemoragice).

*Endarterectomia carotidiană* este recomandată pacienților cu stenoze carotidiene de peste 70% care au suferit în acest teritoriu un eveniment ischemic (infarct cerebral sau AIT). În evaluarea preoperatorie sunt obligatoriu incluse examenul echo-Doppler și angiografia cerebrală 4 vase. O alternativă la endarterectomie, care însă nu este complet evaluată prin studii clinice este *angioplastia cu stentare carotidiană*. Întrucât stenozele carotidiene se asociază frecvent cu stenoze coronariene, dacă există indicație pot fi montate stenturi în ambele teritorii, în aceeași ședință. Efectuarea endarterectomiei sau stentării carotidiene, fără o evaluare corectă a stării vaselor coronare, presupune un risc major, întrucât este posibil să survină, ca o complicație, infarct miocardic acut.



---

# ACCIDENTELE VASCULARE CEREBRALE HEMORAGICE

**D**in punctul de vedere al cauzelor care le produc, hemoragiile intracraniene se împart în *spontane* (netraumatice) și *traumatice*. Acumularea patologică a sângelui poate să se producă la nivelul parenchimului cerebral, intraventricular, în spațiul subarahnoidian sau meningeal. Termenul de **AVC hemoragic** include hemoragiile cerebrale spontane *intraparenchimotoase*, *intraventriculare* și *hemoragiile subarahnoidiene*. Acumularea de sânge între dura mater și arahnoidă (*hematomul subdural*) sau între tăblia internă a craniului și dura mater (*hematomul extradural*), cât și alte tipuri de hemoragii care însoțesc contuzia și dilacerarea cerebrală apar în urma traumatismelor cranio-cerebrale și nu sunt AVC hemoragice. În plus, sângerare la nivelul parenchimului cerebral mai poate să apară ca o complicație a altor afecțiuni neurologice, cum se întâmplă în transformarea hemoragică a unui AVC ischemic, în sângerarea la nivelul tumorilor cerebrale primare sau metastazelor cerebrale sau în trombozele venoase cerebrale cu infarct venos hemoragic.

AVC hemoragice reprezintă în Europa și S.U.A. aproximativ 10-15% din totalul accidentelor vasculare cerebrale<sup>237</sup>. Țările asiatice au o frecvență mai mare a AVC hemoragice decât restul zonelor de pe glob.

*Morbiditatea și mortalitatea* AVC hemoragice<sup>238</sup> sunt mai mari decât pentru AVC ischemice. Astfel, numai 20% dintre pacienți recuperează suficient deficitele neurologice după un AVC hemoragic

---

<sup>237</sup> În România, ponderea AVC hemoragice din totalul AVC este mai mare (35-40%), probabil din cauza unei prevenții primare mai puțin eficiente, mai ales în ceea ce privește identificarea și tratarea pacienților cu HTA.

<sup>238</sup> Tuhim et al, 1988.



încât să recâștige independența funcțională. Rata mortalității la o lună de la debut este peste 40%, jumătate dintre aceste decese survenind în primele 48 de ore. Hemoragiile de trunchi cerebral sunt de o gravitate extremă, având o rată a mortalității de 75% la 24 de ore de la debut.

### **Hemoragia cerebrală spontană intraparenchimotoasă**

În marea majoritate a cazurilor aceasta apare la **pacienți cu HTA cronică** și, mult mai rar, la pacienți normotensivi. Incidența începe să crească după vârsta de 55 de ani și se dublează cu fiecare decadă de vârstă până la 80 de ani. La pacienții cu HTA are loc, în timp, afectarea preponderentă a vaselor cerebrale mici (microangiopatie) și anume ale arterelor lenticulostriate, talamo-perforante, ramurilor perforante ale arterelor bazilară și vertebrale, arterelor cerebeloase superioară și inferioare. La acest nivel au loc procese patologice de tipul lipohialinozei, necrozei fibrinoide și formării de aneurisme Charcot-Bouchard. Modificările patologice ale peretelui vascular fac ca la un moment dat acesta să cedeze, de obicei în cadrul unei creșteri de presiune în cadrul unui salt hipertensiv.

**Localizarea** predilectă a hemoragiei cerebrale a hipertensivului este la nivelul *ganglionilor bazali* (de obicei putamen), *talamusului*, *punții* și *cerebelului*, în această ordine a frecvenței. Mai rar, hemoragiile lobare sunt determinate de HTA, de obicei având alte etiologii. În *hemoragia intraventriculară*, sursa sângerării se găsește rar la nivelul sistemului ventricular (în plexul coroid), mai frecvent fiind la nivelul talamusului sau ganglionilor bazali, structuri aflate în vecinătatea sistemului ventricular. Uneori aceasta poate fi determinată de procese patologice subependimare (matrixul germinal, la nou-născuții prematuri), de angioamele cavernoase sau de malformațiile arterio-venoase (MAV).

**Manifestări clinice.** Clasic, AVC hemoragic survine la un pacient vechi hipertensiv, cu antecedente cefalalgice, de obicei în timpul activității de zi, cu apariția, frecvent în interval de câteva minute, a alterării stării de conștiență, greței și vărsăturilor, tulburărilor vegetative cu salt hipertensiv și tulburări de ritm cardiac, tulburărilor respiratorii și deficitelor neurologice focale. Gravitatea și tipul deficitelor sunt determinate de *localizarea și dimensiunea* hemoragiei cerebrale.



Indiferent de localizare, o hemoragie cerebrală de mari dimensiuni poate determina areactivitate până la comă profundă, vărsături, hipertensiune, febră, anizocorie (semn de afectare a trunchiului cerebral, directă sau prin compresiune de vecinătate), hemoragii retiniene subhialoide, rigiditate cefei și incontinență sfincțteriană sau retenție urinară.

*Hemoragiile putaminale* (care se pot extinde, afectând și capsula internă adiacentă) se manifestă cu hemipareză/hemiplegie contralaterală, deviație conjugată a capului și globilor oculari către leziune, afazie (dacă este afectat emisferul dominant), neglijare de hemispațiu contralateral (emisferul non-dominant), hemihipoestezie contralaterală, eventual hemianopsie omonimă contralaterală.

*Hemoragiile talamice* (și acestea pot avea extensie capsulară) determină clinic hemihipoestezie/hemianestezie contralaterală, hemipareză contralaterală, hemianopsie omonimă contralaterală, afazie și uneori confuzie, paralizie a oculomotricității pe verticală, mioză cu pupile areactive sau pareză de convergență.

*Hemoragiile de nucleu caudat* (care sunt rare) produc confuzie, dezorientare și hemipareză contralaterală cu deviație conjugată a capului și globilor oculari.

*Hemoragiile de trunchi cerebral* (de obicei în punte, mai rar cu alte sedii) determină tetrapareză/tetraplegie, alterarea stării de conștiență până la comă profundă, biplegie facială, mioză bilaterală, paralizie a oculomotricității pe orizontală, „bobbing“ ocular<sup>239</sup>, tulburări vegetative. În hemoragiile pontine survine uneori sindromul locked-in.

*Hemoragiile cerebeloase se produc de obicei la nivelul uneia dintre emisferele cerebeloase, determinând ataxie ipsilaterală, uneori pareză facială periferică ipsilaterală, deviație laterală a globilor oculari de partea opusă leziunii sau modificare de poziție a globilor oculari cu deviație oblică a axei interpupilare<sup>240</sup>, greață și vărsături, cefalee occipitală, vertij.*

Tabelul 13 prezintă semiologia oculomotricității în hemoragiile cerebrale parenchimotoase ale hipertensivilor.

<sup>239</sup> Mișcări spontane, anormale, ale globilor oculari pe verticală.

<sup>240</sup> În engleză, acest semn este denumit „skew deviation“ și constă în devierea pe verticală a unui glob ocular, astfel încât axa interpupilară devine din orizontală, oblică.



Tabelul 13. Semiologia globilor oculari la pacienții cu hemoragie cerebrală intraparenchimatoasă

Localizarea hemoragiei	Semne clinice
Putamen	Deviația conjugată a globilor oculari către leziune
Talamus	Paralizia oculomotricității pe verticală în sus Paralizie de convergență Mioză areactivă bilaterală
Punte	Paralizie a oculomotricității pe orizontală Bobbing ocular Mioză strânsă bilaterală, dar reactivă
Cerebel	Deviația conjugată a globilor oculari de partea opusă leziunii Deviația oblică a axei interpupulare

Cu toate aceste particularități semiologice, AVC hemoragic nu se poate diagnostica clinic, principala problemă fiind deosebirea de AVC ischemic. Diagnosticul diferențial în acest caz este imagistic. Tomografia computerizată (TC) cerebrală trebuie efectuată de urgență și identifică o hiperdensitate sangvină care adesea determină compresiunea structurilor învecinate și uneori se însoțește de edem perilezional (edemul determină imagine hipodensă pe TC). Adesea, hiperdensitatea se extinde și la nivelul ventriculilor cerebrali, denotând efracția sângelui în sistemul ventricular.

Pentru hemoragiile cerebrale parenchimatoase care apar la pacienții normotensivi, cauzele cele mai frecvente sunt, pentru pacienții sub 50 de ani, *malformația cerebrală arterio-venoasă*, iar pentru pacienții peste 70 de ani, *amiloidoza vasculară cerebrală (angiopatia amiloidă)*. Cauze mai rare sunt tratamentul cronic anticoagulant<sup>241</sup>, insuficiența hepatică de diferite cauze (cel mai frecvent ciroză toxică), boli hematologice (leucemie, anemie aplastică, hemofilie, purpură trombocitopenică, coagulare intravasculară diseminată), insuficiența renală cronică, cașexia cu deficit de vitamină K, diferite vasculite, consumul de droguri simpatomimetice (cocaină).

Acest tip de hemoragii sunt de cele mai multe ori localizate la nivelul unui lob cerebral (*hemoragii lobare*). Relativ egal afectați sunt lobi frontal, temporal și parietal, hemoragiile lobare occipitale fiind mai rare<sup>242</sup>. Cel mai frecvent, sângerarea are loc în substanța albă subcorticală. Manifestările clinice în acest caz țin de lobul

<sup>241</sup> Este vorba mai ales de situațiile în care pacienții neglijează controlul periodic al coagulogramelor, INR depășind uneori valorile terapeutice corecte. Această situație este relativ frecventă în experiența clinicii noastre.

<sup>242</sup> Conform Loes et al, 1987.



afectat: deficitul motor sau de sensibilitate contralateral, hemianopsia omonimă contralaterală, deviația conjugată a capului și globilor oculari, afazia și apraxia sunt cele mai frecvente semne neurologice focale.

În situații foarte rare, există *MAV cerebrale* localizate la nivelul *fosei posterioare* care pot determina hemoragie cerebrală, care se manifestă clinic zgomotos, cu semne de trunchi (sindroame alterne), comă, mortalitate importantă.

**Notă clinică.** Există și hemoragiile cerebrale parenchimatoase cu o simptomatologie discretă. Spre exemplu, un AVC hemoragic strict localizat la nivelul lobului parietal non-dominant poate determina numai tulburare de sensibilitate, afectarea schemei corporale, apraxie de îmbrăcare, neglijarea hemispațiului stâng și anozognozie – manifestări care pot fi uneori malinterpretate ca psihiatrice. Instaurarea acestui tip de simptome, mai ales la o persoană relativ tânără și fără antecedente psihiatrice, are drept cauză mai degrabă o tumoră cerebrală sau un AVC hemoragic și reprezintă mai rar debutul unei afecțiuni psihiatrice.

**Diagnosticul** hemoragiilor cerebrale intraparenchimatoase se bazează pe tabloul clinic și pe efectuarea TC cerebrale. Examinarea prin IRM cerebral în secvențele clasice T1 și T2 nu este în mod obișnuit de folos, întrucât nu are o sensibilitate bună în detectarea sângelui în AVC hemoragic acut<sup>243</sup>. Volumul de sânge poate fi aproximat prin ecuația elipsoidă modificată ( $= A \times B \times C/2$ , unde A, B și C sunt dimensiunile maxime ale hiperdensității tomografice în fiecare dintre planurile ortogonale). TC cerebrală cu substanță de contrast este folosită atunci când se suspicionează hemoragia secundară într-o tumoră sau de la nivelul unei MAV cerebrale. Examenul angio-IRM și angiografia clasică 4 vase sunt importante în diagnosticul MAV, al vasculitelor sau altor arteriopatii care se pot complica printr-un AVC hemoragic. Pacienții tineri, fără HTA și fără o cauză evidentă de hemoragie cerebrală trebuie

<sup>243</sup> La mai mult timp de la AVC hemoragic, secvențele IRM identifică prezența sângelui la nivel cerebral, în funcție de modificările chimice și fizice la care este supusă hemoglobina. Spre exemplu methemoglobina intracelulară (stadiul subacut precoce, 3-6 zile de la AVC) determină hiperintensitate în secvența T1 și hipointensitate în secvența T2, methemoglobina extracelulară (stadiul subacut tardiv, 7-12 zile de la AVC) determină hiperintensitate atât în T1, cât și în T2, în timp ce hemosiderina (stadiul cronic, peste 14 zile de la AVC) determină hipointensitate atât în T1, cât și în T2. De aceea, IRM clasic nu este util în prima fază a diagnosticului însă poate fi folosit atunci când se dorește estimarea perioadei de la debut.



urmăriți și supuși investigațiilor suplimentare în vederea detectării unei MAV cerebrale (aceasta poate scăpa detectării imagistice la debutul AVC, fiind mascată de sânge). Este necesară, de asemenea, efectuarea probelor uzuale de laborator (hemogramă, coagulogramă, biochimie), care pot detecta anomalii capabile să identifice cauza AVC hemoragic. Probele toxicologice sunt necesare în cazuri selecționate, acestea putînd detecta consumul de droguri simpatomimetice sau de alcool (consumul de alcool este factor de risc pentru AVC hemoragic).

**Tratamentul** medical în urgență constă în intubarea oro-traheală a pacienților în comă, scăderea TA cu o țintă terapeutică de 130 mm Hg pentru TA medie<sup>244</sup> (hipotensiunea poate agrava leziunea cerebrală), administrarea de manitol și hiperventilație pentru scăderea presiunii intracerebrale, tratarea hipertermiei, tratarea, dacă este cazul, a coagulopatiilor cu vitamina K sau plasmă proaspătă congelată, protecție gastrică, tratamentul crizelor epileptice dacă acestea survin în evoluție. Studii clinice recente arată că administrarea factorului VII recombinant în AVC hemoragice acute în primele 4 ore de la debut limitează creșterea în dimensiuni a hematomului, reduce semnificativ mortalitatea și îmbunătățește evoluția și prognosticul la 90 de zile<sup>245</sup>.

În cazul în care hemoragia cerebrală a survenit din cauza unui tratament anticoagulant excesiv, dar este imperios necesar ca pacientul să primească în continuare, pe termen lung, un astfel de tratament (spre exemplu purtătorii de proteze valvulare cardiace) se apreciază că administrarea de acenocumarol sau warfarină poate reîncepe la 2-3 săptămâni de la debutul hemoragiei.

**Tratamentul chirurgical** poate fi indicat în hemoragiile lobare superficiale și este contraindicat în hemoragiile profunde (de la nivelul ganglionilor bazali, talamusului și punții). Intervenția chirurgicală este indicată, de asemenea, în hemoragiile cerebeloase, întrucât există un pericol crescut de creștere a presiunii la nivelul fosei posterioare și de compresiune asupra trunchiului cerebral. Ideal este ca atunci când este indicată, intervenția să aibă loc între 6 și 24 de ore de la debutul AVC hemoragic, întrucât în primele 6 ore sîngerarea se oprește spontan prin compresiunea exercitată

<sup>244</sup> TA medie se calculează după formula  $TA_M = (2 \times TA_D + TA_S)/3$ .  $TA_D$  are o pondere de două ori mai mare decât  $TA_S$  pentru că două treimi din timp cordul este în diastolă și numai o treime este în sistolă. Mai ales la persoanele cu boală vasculară, o  $TA_M$  de minim 60 mmHg este necesară pentru o perfuzie adecvată în teritoriul cerebral, coronar și renal.

<sup>245</sup> Mayer et al, 2005.



asupra vaselor, iar după 24 de ore apar deja modificări fiziopatologice grave în aria perihemoragică. Hemoragia de mari dimensiuni (peste 10 cm<sup>3</sup>), cu abolirea stării de conștientă, nu are indicație chirurgicală. Parametrii care trebuie luați în calcul de fiecare dată atunci când se apreciază indicația chirurgicală sunt: dimensiunea, localizarea, timpul scurs de la debut, importanța efectul de masă, drenajul lichidului cefalorahidian (LCR), vârsta și comorbiditățile.

**Complicațiile** cele mai frecvente ale hemoragiilor cerebrale sunt resângerarea, hidrocefalia, hipertensiunea intracraniană, HTA și crizele epileptice. *Resângerarea* se produce adesea nu din aceeași sursă vasculară, ci din focare de la periferia hematoului, din cauza compresiei asupra vaselor, modificărilor inflamatorii și metabolice secundare și eliberării de trombină. Necroza parenchimului cerebral și eliberarea de produși de degradare a fibrinei pot duce la exacerbară edemului și a hipertensiunii intracraniene, hernierea țesutului cerebral, eventual cu deces prin compresie asupra trunchiului cerebral. Acumularea sângelui intraventricular, în hemoragiile intraventriculare sau cele parenchimotoase cu efracție ventriculară, poate duce la împiedicarea drenajului și a circulației normale a LCR cu apariția secundară a *hidrocefaliei*, recunoscută clinic prin degradarea stării pacientului, iar tomografic, prin mărirea dimensiunilor sistemului ventricular și hipodensitate în substanța albă periventriculară. Extravazarea ventriculară a sângelui poate să ducă și la deces, prin provocarea unei suferințe diencefalice severe. Tratamentul acestei complicații se face prin drenaj ventricular extern. Complicații generale ale afecțiunilor grave, cu repaus la pat prelungit, cum sunt pneumonia de aspirație, stările septice sau tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară pot apărea, de asemenea.

**Prognosticul** este afectat negativ de alterarea stării de conștientă la debut, de dimensiunile mari ale hemoragiei, de inundația ventriculară și de apariția hidrocefaliei. Hemoragiile lobare au, la aceleași dimensiuni, prognostic mai bun decât hemoragiile profunde.

### Hemoragia subarahnoidiană

Hemoragia subarahnoidiană (HSA) este o hemoragie cerebrală non-traumatică, în care sângele se extravazează în spațiile meningeale, la nivel subarahnoidian (între arahnoida și pia mater). Cauza cea mai frecventă a HSA o reprezintă ruperea *anevrismelor* de la nivelul vaselor piale (peste 80% dintre cazuri). Cauze mai rare sunt



MAV cerebrale, cavernoamele, HTA, disecțiile arteriale, coagulopatiile, aneurismele micotice<sup>246</sup>, tumorile cerebrale, fistulele durale. *Mortalitatea* HSA este ridicată, 10% dintre pacienți decedând înainte de a ajunge la spital și 40% fiind decedați în total la sfârșitul unei săptămâni de la debut<sup>247</sup>. HSA determină și un grad important de invaliditate, unul din trei supraviețuitori rămânând cu un deficit neurologic sechelar major. Vârsta medie de debut a HSA este de 50 de ani, iar rata mortalității crește odată cu vârsta și cu severitatea comorbidităților.

Majoritatea aneurismelor nu sunt congenitale, ci se formează progresiv prin dilatarea peretelui arterial<sup>248</sup>. Cu toate acestea, în formarea aneurismelor sunt probabil implicați și factori genetici, ca urmare a faptului că recunosc o agregare familială, se asociază cu anumite boli genetice (sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Marfan) și există indivizi cu aneurisme multiple. Factori de risc pentru formarea aneurismelor sunt HTA, fumatul, ateroscleroza și vârsta. După formă, aneurismele se clasifică în saculare și fusiforme. *Aneurismele saculare* predomină și sunt localizate mai ales la locul de bifurcație a arborelui arterial, la nivelul arterelor carotidă internă, comunicantă anterioară sau cerebrală medie. *Aneurismele fusiforme* sunt mai rare și sunt localizate în segmentul supra-clinoidian al arterei carotide interne și la nivelul trunchiului bazilar. Spre deosebire de aneurisme, MAV cerebrale sunt congenitale și constau din ghemuri vasculare de artere și vene cu șunt anormal, de multe ori cu localizare corticală. MAV se pot manifesta clinic prin cefalee cronică, crize epileptice, semne neurologice focale sau hemoragie cerebrală (subarahnoidiană sau parenchimatooasă).

**Manifestări clinice și diagnostic.** Tipic, debutul este caracterizat de o cefalee violentă („cea mai intensă cefalee din viață”), uneori însoțită de vărsături, alterarea stării de conștiență, sindrom meningeal (redoarea cefei, prezența semnelor Brudzinski și Kernig), fotofobie, crize epileptice, eventual semne focale neurologice. Sindromul confuzional și uneori halucinațiile sunt mai frecvente la pacienții vârstnici.

TC cerebral efectuat în primele 24 de ore de la debut are o sensibilitate pentru detectarea sângelui subarahnoidian de 90%,

<sup>246</sup> Reprezintă aneurisme formate în urma unei embolii septice, adesea în endocardita infecțioasă.

<sup>247</sup> Inagawa, 1997.

<sup>248</sup> Brisman et al, 2006.



de aceea puncția lombară este necesară pentru suspiciunea clinică de HSA cu TC negativă, aceasta având o sensibilitate de aproape 100% dacă este efectuată după 2 ore de la debut (în primele 2 ore și puncția poate fi negativă). La peste 12 ore de la debut, LCR începe să devină xantocrom (de culoare gălbuie), din cauza metabolizării hemoglobinei. Dacă puncția lombară este traumatică (apare „accident de puncție“ cu sângerare locală), se recoltează LCR în mai multe eprubete la rând și se compară aspectul. În accidentul de puncție LCR se clarifică progresiv, în schimb în HSA aspectul rămâne nemodificat. La examenul de fund de ochi, care trebuie efectuat înainte de puncția lombară<sup>249</sup>, se evidențiază uneori microhemoragii retiniene.

Aspectul și localizarea hiperdensității sangvine la TC cerebrală sugerează de multe ori localizarea anevrismului și prognosticul. Și semnele neurologice focale pot sugera localizarea topografică a anevrismului (vezi tabelul 14).

Tabelul 14. Semiologia neurologică în funcție de localizarea anevrismului în HSA

Localizarea anevrismului	Semne neurologice
ACM la bifurcație	Hemipareză sau/și afazie
ACI la originea arterei oftalmice	Scăderea ipsilaterală a acuității vizuale
ACI la originea arterei comunicante posterioare	Pareză de nerv oculomotor comun ipsilaterală (strabism, ptoză, midriază)
Artera comunicantă anterioară	Monopareză crurală sau parapareză, abulie, mutism akinetic

**Fiziopatologia, evoluția și complicațiile HSA.** În urma efracției peretelui vascular are loc un spasm arterial, care duce la *ischemie cerebrală* cu apariția semnelor neurologice de focar aferente teritoriului vascular afectat. Uneori, din punct de vedere clinic, acestea pot avea caracteristicile unui AIT.

După sângerare, are loc formarea unui tromb plachetar, dar acesta are o eficacitate mică în general, existând pericolul *resângerării*, în condițiile unei presiuni sangvine mari, apărute în contextul saltului hipertensiv reactiv și vasospasmului. Riscul de resângerare este maxim în ziua debutului, dar se păstrează ridicat în prima lună de la debut (incidență cumulativă de 40%).

Mai mult, pe lângă ischemia acută pot apărea *fenomene ischemice tardive*, declanșate de metabolizarea trombilor formați în

<sup>249</sup> Decelarea edemului papilar, care de obicei este expresia edemului cerebral important, contraindică puncția lombară din cauza pericolului de a se complica cu angajare, compresiune a trunchiului cerebral și deces.



spațiul subarahnoidian, care declanșează eliberarea de radicali liberi de oxigen și de proteine vasoactive, cu reacție inflamatorie și spasme vasculare difuze și la distanță de locul sângerării. Astfel pot apărea microinfarcte la nivelul diencefalului, cu tulburări grave vegetative, instabilitate cardiovasculară cu variații mari de TA și aritmii cardiace, hemoragii digestive, dezechilibre acido-bazice și ionice (hiponatriemie), fenomene care global au fost denumite *furtună vegetativă*. Incidența maximă a acestora se situează în a doua săptămână de evoluție (zilele 5-14). Odată cu apariția fenomenelor vegetative, șansa de supraviețuire a pacientului scade considerabil.

O altă complicație care poate surveni este *hidrocefalia internă normotensivă*. Aceasta apare din cauza produșilor de degradare a sângelui care afectează granulațiile subarahnoidiene la nivelul cărora se resoarbe LCR pentru a fi drenat în sistemul venos cerebral. Treptat are loc o creștere a presiunii intraventriculare a LCR, care în final se egalizează cu presiunea de la nivelul plexurilor coroide unde se secretă LCR. Această tulburare de dinamică duce la mărirea sistemului ventricular, cu afectarea parenchimului cerebral, mai ales la nivelul substanței albe periventriculare din proximitatea coarnelor frontale, soldându-se clinic cu triada: tulburare cognitivă, tulburare de mers, incontinență sfincteriană. Recunoașterea acestor semne clinice este esențială, întrucât șuntarea ventriculo-atrială sau ventriculo-peritoneală aduce o ameliorare spectaculoasă, uneori cu remiterea completă a simptomelor.

**Evaluarea clinică** și aprecierea evoluției se efectuează prin scala Hunt și Hess<sup>250</sup> (tabelul 15), în funcție de care se iau și deciziile terapeutice. Supraviețuirea se corelează invers cu scorul Hunt și Hess, fiind de 70% pentru scorul I, 60% pentru II, 50% pentru III, 40% pentru IV și 10% pentru V, în centrele care beneficiază de unități de terapie intensivă și echipe de neurochirurși cu experiență<sup>251</sup>.

Tabelul 15. Scala Hunt și Hess pentru HSA

Scor	Manifestări clinice
I	Cefalee moderată cu sau fără sindrom meningeal
II	Cefalee severă, sindrom meningeal, fără semne neurologice focale*
III	Confuzie și semne neurologice focale discrete
IV	Alterarea stării de conștiență (stupor) sau semne neurologice focale importante
V	Stare de comă, postură de decerebrare

\*cu excepția deficitelor în sfera nervilor cranieni, care sunt permise pentru scorul II.

<sup>250</sup> Introdusă de William Edward Hunt și Robert M. Hess în decada a 7-a a secolului trecut.

<sup>251</sup> Inagawa, 1997.



**Tratamentul HSA.** Pentru un scor Hunt și Hess de I-IV pacienții trebuie internați de urgență în secția de neurochirurgie, unde se efectuează angiografie cerebrală clasică, se identifică anevrismul și se intervine chirurgical pentru cliparea acestuia în primele 72 de ore, având în vedere riscul mare de resăngerare precoce. În plus, se efectuează drenarea sângelui din spațiul subarahnoidian pentru a reduce riscul vasospasmului, apariției furtunii vegetative și dezvoltării hidrocefaliei. Pentru pacienții cu scor V, intervenția chirurgicală în perioada acută se însoțește de mortalitate importantă și de aceea este recomandată amânarea acesteia pentru cazul în care evoluția este favorabilă cu tratament medical conservator.

Pentru pacienții în stare gravă, cu scor Hunt și Hess de IV sau V, se asigură în urgență manevre de terapie intensivă, și anume intubarea oro-traheală, monitorizarea cardiacă, măsuri de reechilibrare metabolică. Pentru pacienții cu sindrom de hipertensiune intracraniană se procedează la hiperventilație cu o țintă a  $pCO_2$  de 30-35 mm Hg și se administrează manitol și furosemid. Este necesară monitorizarea permanentă a  $pCO_2$ , întrucât o scădere prea mare a acesteia poate să agraveze vasospasmul în teritoriul vascular afectat de HSA.

Tratamentul medical specific pentru HSA constă în administrarea de nimodipină per os, în doză de 60 mg la fiecare 4 ore, cu ajustarea dozei în funcție de valorile TA, pentru o perioadă de 21 de zile. S-a dovedit că nimodipina ameliorează spasmul arterial și fenomenele ischemice tardive și se corelează cu un prognostic mai bun<sup>252</sup>. HTA trebuie tratată dacă  $TA_s$  depășește 160 mm Hg sau  $TA_D$  depășește 90 mm Hg, dar trebuie ca TAS să nu fie coborâtă sub 120 mm Hg, întrucât poate determina agravarea ischemiei produsă de vasospasm, cu afectarea zonei de penumbră ischemică. S-a sugerat că administrarea de statine în acut ar putea aduce un beneficiu suplimentar, îmbunătățind reactivitatea vasomotorie cerebrală cu reducerea vasospasmului<sup>253</sup>, însă nu există încă studii clinice de anvergură care să susțină acest fapt.

Acidul  $\epsilon$ -aminocaproic, care previne fibrinoliza, se asociază cu un risc crescut de tromboze multiple și de aceea nu se mai folosește în tratamentul HSA. În aceeași situație se găsesc și preparatele cortizonice (dexametazonă, hemisuccinat de hidrocortizon, metilprednisolon), care nu s-au dovedit eficiente în scăderea edemului cerebral și nici nu acționează neuroprotector<sup>254</sup>.

<sup>252</sup> Barker și Ogilvy, 1996.

<sup>253</sup> Lynch et al, 2005.

<sup>254</sup> Studiile experimentale sugerează că dexametazona poate chiar agrava fenomenul de apoptoză neuronală, în condițiile unei agresiuni asupra țesutului nervos (Popescu, 2000).



De asemenea, trebuie tratate și controlate sindroamele febrile, care pot agrava leziunile cerebrale, glicemia (creșterea glicemiei se tratează cu insulină și nu cu antidiabetice orale), crizele epileptice, atunci când apar.



---

# TROMBOZELE VENOASE CEREBRALE

**S**istemul venos cerebral. Spre deosebire de venele sistemice, venele cerebrale nu au valve și nici tunică musculară, peretele vascular fiind foarte subțire. Acestea preiau sângele de la nivelul parenchimului cerebral, având traiect inițial prin spațiul subarahnoidian, apoi perforază arahnoida și dura mater, drenând în sistemul de sinusuri venoase cerebrale. Sângele de la nivel *cortical și subcortical* este colectat de către venele cerebrale superioare (drenează în sinusul sagital), vena cerebrală medie superioară (drenează în sinusul cavernos) și vena bazală (drenează în marea venă cerebrală și, mai departe, în sinusul drept). Sângele de la nivelul *structurilor cerebrale profunde* este preluat de către vena coroidiană și vena talamostriată, care formează împreună marea venă cerebrală, care la rândul ei drenează în sinusul drept. Sângele venos de la nivelul *mezencefalului, punții și cerebelului* este colectat prin vena bazală și marea venă cerebrală, iar cel de la nivelul *bulbului rahidian* prin venele spinale.

*Sinusurile venoase cerebrale* sunt structuri unice sau perechi, găzduite de dedublări ale durei mater, care colectează sângele venos cerebral și drenează lichidul cefalorahidian (LCR). Acesta din urmă se resoarbe la nivelul granulațiilor arahnoidiene. De la nivelul sinusurilor, sângele venos ajunge în cele din urmă în venele jugulare interne și mai departe în sistemul cav superior. Sângele venos de la nivelul feței mediale a emisferelor, structurilor cerebrale profunde, trunchiului cerebral și cerebelului este colectat în *sinusul drept*, care se formează prin unirea *sinusului sagital inferior* cu *marea venă cerebrală*, și care drenează într-unul dintre sinusurile transverse. *Sinusul sagital superior* este unic, se găsește în poziție mediană deasupra coasei creierului și drenează sângele de la nivel cortical și subcortical, din regiunea supero-laterală a emisferelor



cerebrale. Acesta se unește la nivelul protuberanței occipitale cu cele două *sinusuri transverse* (drept și stâng), cât și cu *sinusul occipital* (unic) pentru a forma *confluența sinusurilor*. Sinusurile transverse se continuă lateral cu *sinusurile sigmoide*, al căror traiect se îndreaptă inferior și medial, trecând prin foramenul jugular și continuându-se cu venele jugulare interne. Venele oftalmice, venele centrale ale retinei și venele sfenopalatine drenează în *sinusurile cavernoase*, care se găsesc în fosa cerebrală mijlocie și găzduiesc arterele carotide interne și nervii cranieni oculomotor comun, trohlear, abducens și ramurile oftalmică și maxilară ale trigemenului. Sinusurile cavernoase drenează, prin intermediul *sinusurilor pietroase superioare* în sinusurile transverse și prin intermediul *sinusurilor pietroase inferioare* în venele jugulare interne.

**Fiziopatologia trombozei venoase cerebrale.** Odată cu obstrucția unui trunchi principal venos cerebral se împiedică drenajul și crește presiunea retrograd la nivel capilar. Creșterea presiunii duce la acumularea de lichid interstițial (edem), tulburări metabolice locale, ischemie, iar uneori apare efracția pereților capilari cu extravazarea sângelui. Astfel, asocierea de infarcte cerebrale venoase, care nu respectă un teritoriu arterial, cu hemoragii cerebrale este caracteristică pentru tromboza venoasă cerebrală. Aceste infarcte hemoragice sunt însoțite de edem important și se localizează preponderent la nivel cortico-subcortical.

**Etiologie.** Cauzele trombozei venoase cerebrale se pot împărți în infecțioase și non-infecțioase<sup>255</sup>. Cele infecțioase presupun un focar piogen la nivelul extremității cefalice, în arii învecinate cu structurile meningeale. Condiții patologice variate care asociază status procoagulant pot fi cauze non-infecțioase de tromboză venoasă cerebrală. Tabelul 16 prezintă factorii etiologici cei mai importanți pentru această afecțiune.

**Manifestările clinice** depind de localizarea sinusului venos afectat, suferința regiunii cerebrale învecinate fiind responsabilă pentru semne neurologice specifice. Simptomatologia debutează adesea cu cefalee, de intensitate moderată sau severă, cu paroxisme declanșate de manevre de tip Valsalva. Se pot asocia grețuri și vărsături, crize epileptice și alterarea stării de conștiență.

Tromboza *sinusului sagital superior* asociază tipic crizele epileptice focale cu deficit motor la nivelul hemicorpului unde debutează și crizele. Mai poate apărea scăderea de acuitate vizuală provocată de edem al nervului optic sau de exudate la nivelul

<sup>255</sup> Ehtisham și Stern, 2006.



Tabelul 16. Etiologia trombozei venoase cerebrale

Cauze non-infecțioase	Cauze infecțioase
Status procoagulant (carență de proteină C, S sau antitrombină, sindrom de anticorpi antifosfolipidici)	Meningita bacteriană
Graviditatea și anticoncepționalele orale	Empiemul subdural
Deshidratarea	Abcesul cerebral
Boli hematologice (siclemia, purpura trombocitopenică, policitemia vera)	Sinuzita frontală sau sfenoidală (germenii migrează prin venele emisare, cu rol anastomotic, de la mucoasa sinusală până în sistemul meningeal)
Boli inflamatorii intestinale (Crohn, rectocolita ulcerohemoragică)	Otomastoidite
Colagenoze (lupus eritematos sistemic, granulomatoza Wegener, boala Behçet)	Alte infecții localizate la nivelul feței sau globilor oculari
Sindromul nefrotic și ciroza hepatică	Infecția cu HIV
Trauma	
Sindroame paraneoplazice	

maculei. Odată cu dezvoltarea edemului și apariția hemoragiilor, și mai ales odată cu extinderea trombului în sistemul venos profund, starea de conștiență se poate altera progresiv, apărând sindrom confuzional, tulburări de comportament sau chiar stupor și comă.

Tromboza de *sinus cavernos* este adesea secundară unor infecții ale cavităților nazale, orbitare sau faciale (furuncul, abces) și se manifestă clinic prin edem al orbitei cu exoftalmie, ptoză și chemosis, hiperemie conjunctivală, durere oculară, oftalmoplegie (pareză de oculomotor comun, trohlear și abducens) și anestezie în teritoriul oftalmic.

Tromboza de *sinus transvers* este o complicație mai ales a infecțiilor din sfera oto-mastoidiană, se prezintă clinic cu semne de sindrom de hipertensiune intracraniană (similar cu cel din pseudo-tumor cerebri), adesea fără semne neurologice focale. Sunt caracteristice cefaleea, greața, vărsăturile și tulburările de acuitate vizuală, eventual un edem papilar asociat.

Dacă tromboza se extinde la nivelul *veneii jugulare interne*, apar semnele clinice ale sindromului de foramen jugular, cu afectarea nervilor cranieni bulbari care au traiect la acest nivel (glosofaringian, vag, spinal accesoriu și hipoglos).

**Diagnosticul** trombozei venoase cerebrale se pune pe baza tabloului clinic (sindrom de hipertensiune intracraniană eventual cu semne neurologice focale asociate) și a investigațiilor imagistice. TC cerebrală decelează de obicei o zonă hipodensă semilunară,



cortico-subcorticală, înconjurată de edem și uneori cu hemoragii asociate, care corespunde unui teritoriu venos. IRM cerebral identifică prin secvența angio timp venos lipsa de flux în teritoriul venos respectiv, iar în secvențele clasice evidențiază infarctul, edemul cerebral și, dacă este cazul, și procesul infecțios responsabil (spre exemplu oto-mastoidită sau colecție la nivelul orbitei etc.).

Mai multe studii clinice<sup>256</sup> au demonstrat valoarea dozării dimerilor D<sup>257</sup> la pacienții cu suspiciune clinică de tromboză venoasă cerebrală. Creșterea concentrației serice a dimerilor D peste 500  $\mu\text{g/ml}$  are o sensibilitate de peste 97%, o specificitate de peste 90% și o valoare predictivă negativă de 99%, în concluzie, valori normale ale dimerilor D, excluzând diagnosticul de tromboză venoasă cerebrală<sup>258</sup>. Costul încă ridicat al acestei determinări o face din păcate să nu poată fi utilizată pe scară largă.

**Tratamentul** trombozei venoase cerebrale constă în administrare de heparină în perfuzie controlată continuă (pe injectomat), cu reglarea dozei în funcție de APTT. Dozele obișnuite de heparină folosite sunt între 800 și 1400 UI/oră, ajustându-se pentru păstrarea APTT între de 1,5 și 2,3 ori valorile de control. După tratamentul în faza acută cu heparină este necesară continuarea cu tratament anticoagulant oral (acenocumarol sau warfarină) pentru cel puțin 6 luni, cu controlul periodic al coagulogramei și păstrarea INR între 2 și 3.

În faza acută mai este nevoie, de obicei, de tratamentul edemului cerebral, cu manitol și tratarea crizelor epileptice cu anticonvulsivante, iar pentru cazurile cu deteriorare neurologică severă se impune intervenția neurochirurgicală, cu trombectomie deschisă (în cazul sinusurilor abordabile, cum este sinusul sagital superior) și agenți trombolitici aplicați local. În cazul trombozelor venoase cerebrale infecțioase trebuie identificat focarul septic și tratat cu antibiotice conform antibiogramei și eventual cu drenaj chirurgical acolo unde situația o impune.

<sup>256</sup> Studiul clinic cel mai important este cel al lui Kosinski et al, 2004.

<sup>257</sup> Dozarea dimerilor D este folosită pentru a diagnostica prezența trombozelor. Sunt folosiți în anumite centre în diagnosticul trombozei venoase profunde, a tromboembolismului pulmonar și a coagulării diseminate intravasculare. Producții de degradare a fibrinei (PDF) se formează din fibrină când aceasta e lizată enzimatic (de către plasmină), indiferent dacă fibrina face parte dintr-un tromb sau nu (este generată frecvent, spre exemplu în inflamații) și de aceea detecția lor nu are valoare diagnostică. Spre deosebire de PDF, dimerii D sunt produși numai din fibrina lizată după ce a fost stabilizată de către factorul XIII (deci numai fibrina de la nivelul trombilor) și de aceea creșterea nivelului seric a dimerilor D poate fi folosită în scop diagnostic.

<sup>258</sup> Pentru detalierea noțiunilor privind valoarea testelor de diagnostic, cum sunt sensibilitatea, specificitatea, valorile predictive pozitive și negative, vezi Sgarbură et al, 2006.



---

# SCLEROZA MULTIPLĂ

**S**cleroza multiplă este cea mai frecventă dintre afecțiunile demielinizante ale sistemului nervos central<sup>259</sup>, mai rare fiind *encefalomielita acută diseminată*, *neuro-mielita optică* (sindromul Devic), *scleroza cerebrală difuză* (boala Schilder) și *leucoencefalita acută hemoragică necrotizantă*.

Scleroza multiplă este o afecțiune inflamatorie autoimună, cu o evoluție de obicei cu pusee și remisii, dar și cu un caracter constant de progresivitate care în timp duce la acumularea de deficite neurologice. Caracteristică este diseminarea leziunilor „în spațiu și timp”, la nivel cerebral și spinal, ceea ce duce la o mare diversitate a semnelor clinice.

**Epidemiologie.** Prevalența variază, în principal cu latitudinea (e mai rară în apropierea ecuatorului și mai frecventă în apropierea polilor), situându-se între 1 și 250 de cazuri/100.000 de locuitori<sup>260</sup>, probabil recunoscând factori de risc atât genetici, cât și legați de mediul înconjurător. Între 10-15% dintre pacienții cu scleroză multiplă au o rudă afectată de boală și riscul de a dezvolta boala este semnificativ mai mare la gemenii monoziți decât la cei heteroziziți (25% față de 5%). După traumatisme, scleroza multiplă este a doua cauză de invaliditate a adulților tineri. Este o afecțiune mai frecventă la femei decât la bărbați (raport global 2:1), și debutează de obicei între 18 și 50 de ani, cu un vârf de incidență în jurul vârstei de 30 de ani<sup>261</sup>. Sarcina și tratamentul cu anticoncepționale scad semnificativ riscul de noi pusee, perioada postpartum crește acest risc. Astfel, atât susceptibilitatea de a dezvolta boala, cât și evoluția acesteia este controlată de factori endocrini.

---

<sup>259</sup> Prima descriere detaliată a afecțiunii, clinică și histologică, aparține lui Charcot și a fost publicată în 1868.

<sup>260</sup> Hauser, 2006. Pentru România nu există date exacte, însă estimarea noastră ar situa prevalența între 10-20/100.000 de locuitori.

<sup>261</sup> Noseworthy, 2000.



**Patogenie.** Până în prezent nu a fost identificat nici un factor etiologic. Evenimentul declanșator al *atacului autoimun* asupra axonilor mielinizați din sistemul nervos central este necunoscut. *Bariera hemato-encefalică* suferă tulburări de permeabilitate, în zonele de inflamație punându-se în evidență infiltrat perivascular bogat în mononucleare. Scenariul patogenic actual presupune că *primum movens* al afecțiunii ar fi apariția de *focare inflamatorii minore* la nivelul venulelor postcapilare, probabil într-un context infecțios intercurent. Această inflamație inițială, în condițiile unei reacții particulare a sistemului imun, cu proliferarea unor clone de limfocite T citotoxice și defecte de apoptoză limfocitară (capacitate redusă de a „stinge inflamația”<sup>262</sup>), este întreținută și amplificată aberant. Deschiderea barierei hematoencefalice asigură mai departe accesul celulelor limfocitare către substanța albă nevraxială, atacul imun fiind cu timpul direcționat nu numai împotriva mielinei, ci și a axonilor și oligodendrocitelor. Boala se caracterizează astfel prin demielinizare progresivă, deficit de remielinizare, modificări distrofice axonale, pierdere celulară (atât neuroni, cât și oligodendrocite, predominant prin apoptoză) și glioză reactivă, având și un caracter neurodegenerativ. Cicatricele gliale astfel formate au o consistență scleroasă și au aspect macroscopic de plăci, de aici afecțiunea mai fiind denumită și *scleroză în plăci*.

**Manifestări clinice.** În scleroza multiplă, din cauza diseminării și localizării impredictibile a noilor leziuni, poate apărea orice semn sau deficit neurologic. Mai frecvent se întâlnesc nevrita optică retrobulbară<sup>263</sup> cu afectarea acuității vizuale, deficite motorii cu distribuție variată (adesea parapareză), semne piramidale (abolirea reflexelor cutanate abdominale, apariția reflexelor patologice, reflexe osteotendinoase vii), parestezii, diplopie (adesea oftalmoplegie internucleară<sup>264</sup>), ataxie, vertij, tulburări micționale (retenție de urină sau incontinență), semn Lhermitte<sup>265</sup>. Ca simptome generale,

<sup>262</sup> Rieckmann și Smith, 2001.

<sup>263</sup> Nervii optici, deși în clasificările didactice sunt considerați nervi periferici, se comportă în patologie precum fibrele de la nivelul sistemului nervos central.

<sup>264</sup> Apare prin afectarea fasciculului longitudinal medial, care conectează nucleii oculomotoriilor comuni din mezencefal cu nucleii abducens din punte, permițând efectuarea mișcărilor conjugate laterale ale globilor oculari. Clinic, la tentativa de a privi lateral în partea opusă leziunii, globul ocular de partea leziunii nu poate face adducția, apărând un strabism divergent. Cauzele cele mai frecvente ale oftalmoplegiei internucleare sunt scleroza multiplă și bolile cerebrovasculare.

<sup>265</sup> Parestezii de-a lungul coloanei vertebrale, declanșate de flexia capului, descrise de pacienți ca un „șoc electric”. Semnul a fost mai întâi descris de Babinski, la pacienți cu traumatism al coloanei cervicale, și apoi de Lhermitte, la pacienți cu scleroză multiplă.



pacienții acuză frecvent fatigabilitate, artralгии, mialгии și scădere ponderală. Tulburarea cognitivă este frecventă, afectând, la un moment dat în evoluție, aproape jumătate dintre bolnavi, iar depresia (secundară) poate fi importantă, mai ales la pacienții cu boală avansată și invaliditate importantă.

La primul puseu de scleroză multiplă, pacienții prezintă deficit motor sau tulburare de sensibilitate în peste 50% dintre cazuri, nevrită optică în 25% dintre cazuri și, mai rar, mielită transversă, sindrom cerebelos cu ataxie sau sindrom de trunchi cerebral (o prezentare particulară spre exemplu este cu nevralgie de trigemen).

Pentru cuantificarea deficitelor neurologice și a progresiei bolii se folosește o scală de evaluare cu un scor de severitate de la 0 la 10, Kurtzke Expanded Disability Status Scale<sup>266</sup>. Pacienții cu scor 0 nu au nici un deficit, la scorul 6 nu pot merge fără cârje, la scorul 8 se deplasează numai cu scaun cu roțile, iar scorul de 10 semnifică decesul.

**Forme clinice.** În funcție de evoluția semnelor și deficitelor neurologice, scleroza multiplă recunoaște următoarele forme clinice principale:

1. *Forma recurent-remisivă* (75%) caracterizează afecțiunea în primii ani de la debut în marea majoritate a cazurilor. Deficitul neurologic care caracterizează puseul se instalează relativ rapid (ore sau zile). După un puseu, deficitul neurologic se remite, puseele fiind separate în timp de obicei de luni sau ani.
2. *Forma primar progresivă* (10-15%) se caracterizează prin deteriorare progresivă, fără remiterea deficitelor neurologice, care se instalează mai lent și treptat (săptămâni). În această formă a afecțiunii, leziunile spinale sunt de obicei preponderente față de cele cerebrale. Debutul tardiv este un factor de risc pentru forma primar progresivă.
3. *Forma secundar progresivă* survine la un moment dat în evoluția pacienților cu formă recurent-remisivă, când deficiturile neurologice din cadrul puseelor încep să nu se mai remită.
4. *Forma recurent-remisivă progresivă* este rară și definește o evoluție în pusee, a căror remitere însă nu este completă încă de la debut.

Termenul de *sindrom clinic izolat* se referă la primul episod de deficit neurologic, cu durată de peste 24 de ore, produs de

<sup>266</sup> Kurtzke, 1983.



inflamație și demielinizare în SNC. Între 30% și 70 % cu sindrom clinic izolat dezvoltă scleroză multiplă, însă dacă IRM demonstrează prezența a numeroase leziuni în SNC, clinic mute, riscul de a dezvolta SM este ridicat<sup>267</sup>.

Termenul de *scleroză multiplă benignă* care este folosit uneori se referă la o formă de boală cu pusee foarte rare, evoluție lungă și remisiune completă sau aproape completă a deficitelor. De multe ori acești pacienți nu sunt diagnosticați, IRM cerebrală descoperă un număr mare de leziuni caracteristice și anamneza atentă identifică prezența unor pusee în istoricul clinic. Anumiți specialiști descurajează folosirea acestui termen întrucât este dovedit că și în formele „benigne” există o progresie lentă a bolii, de multe ori cu apariția în timp a tulburării cognitive ușoare și a atrofiei cerebrale. *Forma fulminantă (acută)* a sclerozei multiple (variante Marburg) se caracterizează prin instalarea brutală a unor deficite neurologice importante, cu un curs rapid progresiv. IRM cerebrală evidențiază de obicei leziuni inflamatorii de substanță albă la multiple niveluri (cerebral, trunchi cerebral, cerebelos și măduva spinării). După câteva săptămâni de evoluție pacienții se află de obicei în stare de comă sau decerebrare și în câteva luni survine decesul.

**Diagnosticul** sclerozei multiple pleacă de la prezența a cel puțin două leziuni diferite în timp și spațiu. Acest principiu se traduce clinic prin prezența a două pusee, cu deficite neurologice distincte (care să traducă leziuni diferite) și la distanță în timp (criteriile Poser<sup>268</sup>). Aceste criterii clinice derivă atât din particularitățile de evoluție ale afecțiunii, cât și din problema diagnosticului diferențial.

*IRM cerebrală* este, pe lângă anamneză și examenul clinic neurologic, o investigație obligatorie pentru diagnostic. IRM identifică cu acuratețe focarele inflamatorii active (prind contrast la examinarea cu gadolinium) și plăcile simptomatice și asimptomatice de la nivelul substanței albe de la orice nivel. Plăcile se evidențiază ca hiperintensități rotund-ovalare sau lineare în secvențele T2 și FLAIR, unele cu hipointesitate corespondentă în secvența T1 (cele care au produs cavitație). Tipic, plăcile se localizează în regiunea periventriculară, în corpul calos și juxtacortical, la nivelul fibrelor în „U”. Adesea, IRM cerebrală evidențiază și atrofie cerebrală, secundară pierderii axonale și morții celulare. Rar se întâlnesc leziuni de mari dimensiuni, pseudotumorale, care determină efect de masă și uneori ajung să fie biopsiate pentru elucidare diagnosticului.

<sup>267</sup> Miller et al, 2005.

<sup>268</sup> Poser et al, 1983.



Sensibilitatea IRM în ceea ce privește detectarea leziunilor în scleroza multiplă este peste 90%, însă specificitatea redusă face să nu fie suficient pentru stabilirea diagnosticului.

*Examenul LCR* este modificat la peste 90% dintre pacienți. Pleiocitoză monocitară moderată (zeci de celule/mm<sup>3</sup>) se întâlnește mai ales la debut și în timpul puseelor, momente care corespund unei exacerbări a procesului inflamator. La aproximativ jumătate dintre pacienți proteinorahia este peste limitele normale. Apariția benzilor oligoclonale în LCR (expresia imunoglobulinelor sintetizate la nivelul sistemului nervos) este un test cu sensibilitate ridicată (peste 90% dintre pacienți) dar cu specificitate redusă. În aceeași situație se găsește indexul imunoglobulinelor, care se calculează după formula: (IgG din LCR/IgG din ser): (albumină din LCR/albumină din ser), a cărui valoare mai mare de 1,7 este sugestivă pentru diagnostic (valoarea normală este în jur de 1).

*Potențialele evocate vizuale* sunt capabile să detecteze leziuni asimptomatice (demielinizare parțială) la nivelul nervilor optici. Prolungirea latențelor de conducere sau, mai ales, diferență semnificativă de latență între cei doi nervi optici sunt sugestive pentru diagnosticul de scleroză multiplă (circa 50% dintre pacienți prezintă astfel de modificări).

*Criteriile de diagnostic actuale*<sup>269</sup> (McDonald) folosesc informațiile clinice, imagistice și paraclinice și de laborator în stabilirea diagnosticului (tabelele 17 și 18). Criteriile McDonald au fost revizuite în anul 2005, pentru o mai rapidă evaluare diagnostică și pentru scăderea numărului de cazuri fals pozitive și fals negative<sup>270</sup>. Aceste criterii McDonald revizuite sunt redată în tabelul 19.

Tabelul 17. Criteriile IRM de diseminare în timp și spațiu a leziunilor din scleroza multiplă (după McDonald et al, 2001)

Diseminarea în spațiu a leziunilor evidențiate prin IRM	Diseminarea în timp a leziunilor evidențiate prin IRM
Cel puțin 3 dintre următoarele 4 criterii trebuie să fie îndeplinite: 1. O leziune care captează contrast la examinarea cu gadoliniu sau 9 leziuni hiperintense în secvența T2	Cel puțin unul dintre următoarele două criterii trebuie să se îndeplinească: 1. Dacă IRM cerebral se efectuează la mai mult de 3 luni de la puseul clinic, o leziune captantă de gadoliniu diferită ca localizare de cea care a produs puseul este suficientă. Dacă nu există o asemenea leziune, trebuie efectuate reexaminări la intervale de 3-6 luni.

<sup>269</sup> McDonald et al, 2001.

<sup>270</sup> Polman et al, 2005.



(continuare tabelul 17)

Diseminarea în spațiu a leziunilor evidențiate prin IRM	Diseminarea în timp a leziunilor evidențiate prin IRM
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cel puțin o leziune infratentorială</li> <li>2. Cel puțin o leziune juxtacorticală</li> <li>3. Cel puțin 3 leziuni periventriculare</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Dacă IRM cerebral se efectuează la mai puțin de 3 luni de la puseul clinic, este nevoie de un nou IRM peste cel puțin alte 3 luni care să demonstreze o leziune captantă de gadoliniu.</li> </ol>

Tabelul 18. Criteriile internaționale McDonald de diagnostic al sclerozei multiple (SM)

Istoricul afecțiunii și examen clinic neurologic	Condiții suplimentare pentru diagnosticul de scleroză multiplă
2 sau mai multe pusee și semne clinice care să ateste 2 sau mai multe leziuni	Nici una – se efectuează IRM cerebrală numai pentru excluderea altor afecțiuni
2 sau mai multe pusee și semne clinice care să ateste o singură leziune	Diseminare în spațiu demonstrată prin: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Criteriile IRM din tabelul 17 sau</li> <li>▪ 2 sau mai multe leziuni IRM sugestive pentru SM și LCR sugestiv pentru SM sau</li> <li>▪ Se așteaptă un alt puseu cu semne clinice care să ateste o altă leziune</li> </ul>
Un singur puseu și semne clinice care atestă 2 sau mai multe leziuni	Diseminare în timp demonstrată prin: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Criteriile IRM din tabelul 17 sau</li> <li>▪ Se așteaptă un al 2-lea puseu cu semne clinice care să ateste o altă leziune</li> </ul>
Un singur puseu și semne clinice care să ateste o singură leziune (sindrom clinic izolat)	Diseminare în spațiu demonstrată prin: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Criteriile IRM din tabelul 17 sau</li> <li>▪ 2 sau mai multe leziuni IRM sugestive pentru SM și LCR sugestiv pentru SM și diseminare în timp demonstrată prin: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Criteriile IRM din tabelul 17 sau</li> <li>▪ Se așteaptă un al 2-lea puseu cu semne clinice care să ateste o altă leziune</li> </ul> </li> </ul>
Evoluție a simptomelor și semnelor clinice insidioasă, progresivă, sugestivă pentru SM	LCR sugestiv pentru SM și diseminare în spațiu demonstrată prin: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1) 9 sau mai multe leziuni IRM în secvența T2 sau 2) 2 sau mai multe leziuni spinale sau 3) 4-8 leziuni cerebrale + 1 leziune spinală sau</li> <li>▪ Potențiale evocate vizuale modificate și 4-8 leziuni cerebrale la IRM în secvența T2 sau 1-3 leziuni cerebrale + 1 leziune spinală și diseminare în timp demonstrată prin: Criteriile IRM din tabelul 17 sau progresie continuă pentru 1 an de zile</li> </ul>



Tabelul 19. Criteriile McDonald revizuite de diagnostic al sclerozei multiple (SM)

Număr de pusee clinice	Număr de leziuni dovedite de semne clinice obiective	Criterii adiționale necesare pentru diagnosticul de SM
≥ 2	≥ 2	Nici unul
≥ 2	1	Diseminare în spațiu demonstrată prin IRM <i>sau</i> LCR pozitiv și ≥ 2 leziuni la IRM <i>sau</i> Încă un puseu cu leziune localizată în altă parte a SNC
1	≥ 2	Diseminare în timp demonstrată prin IRM <i>sau</i> Un al doilea puseu clinic
1 (mono-simptomatic/sindrom clinic izolat)	1	Diseminare în spațiu demonstrată prin IRM <i>sau</i> LCR pozitiv și ≥ 2 leziuni la IRM <i>și</i> Diseminare în timp demonstrată prin IRM <i>sau</i> Un al doilea puseu clinic
Progresivitate insidioasă a semnelor neurologice, sugestive pentru SM		LCR pozitiv <i>și</i> Diseminare în spațiu demonstrată prin: IRM cerebral cu ≥ 9 leziuni <i>sau</i> IRM spinal cu ≥ 2 leziuni <i>sau</i> IRM cu 4-8 leziuni cerebrale și o leziune spinală <i>sau</i> IRM cu 4-8 leziuni cerebrale și PEV pozitive <i>sau</i> IRM cu < 4 leziuni cerebrale, 1 leziune spinală și PEV pozitive <i>și</i> Diseminare în timp demonstrată prin IRM <i>sau</i> Progresivitate continuă cel puțin 1 an

**Diagnosticul diferențial** este uneori complicat, mai ales când pacienții sunt la primul puseu clinic și prezintă mai multe leziuni evidențiate prin IRM cerebral. *Vasculitele cerebrale*, cum sunt cele din lupusul eritematos sistemic, poliarterita nodoasă sau sindromul de anticorpi antifosfolipidici, trebuie întotdeauna luate în discuție. Dintre bolile cerebrovasculare, CADASIL și MELAS pot determina un tablou clinic și imagistic asemănător sclerozei multiple. Complicațiile neurologice ale infecției cu HIV, boala Lyme, encefalomielite paraneoplazică, tumorile cerebrale sau spinale, siringo-



mielia și chiar parazitozele cerebrale intră, de asemenea, în diagnosticul diferențial.

*Nevrita optică* are drept cauză scleroza multiplă în 50% dintre cazuri, restul fiind în mare majoritate postinfecțioase. Tumorile cerebrale și neuropatia optică ischemică produc în general o deteriorare mai lentă a acuității vizuale decât cea din cadrul sclerozei multiple.

*Mielita transversă acută* poate fi produsă de scleroza multiplă, mielite infecțioase sau postinfecțioase, compresie tumorală, abces epidural, infarct spinal.

**Prognosticul** este mai bun la pacienții cu debut până la vârsta de 40 de ani, cu debut monosimptomatic, cu formă recurent-remisivă și la care examinări IRM repetate nu relevă noi leziuni.

**Tratamentul.** Scleroza multiplă este o boală incurabilă. Terapiile actuale se adresează numai formelor recurent-remisivă și secundar progresivă, pentru forma primar progresivă nici o terapie nedovedindu-se eficace.

*Tratamentul puseelor* se face, cât mai curând posibil, cu metilprednisolon în perfuzie, în „pulsterapie“ (1 g/zi timp de 3-5 zile sau 500 mg/zi timp de 5 zile cu scădere progresivă a dozei pe o perioadă de 10 zile). Metilprednisolonul scurtează semnificativ durata puseelor, dar nu afectează progresia generală a afecțiunii.

*Tratamentul de prevenție a recăderilor.* Mai multe medicamente s-au dovedit eficace în scăderea frecvenței și intensității puseelor: interferonul beta-1a (Rebif, 44 μg s.c. x 3/săptămână, Avonex 30 μg i.m. x 1/săptămână) și beta-1b (Betaferon 300 μg s.c. la 2 zile), și glatiaramerul acetat (Copaxone 20 mg s.c., zilnic). Recent a fost aprobat ca tratament de prevenție a recăderilor și Natalizumabul (Tysabri, 300 mg i.v., o dată la 4 săptămâni, în spital), care rămâne deocamdată un tratament de linia a doua, întrucât se poate asocia, foarte rar, cu leucoencefalopatia multifocală progresivă<sup>271</sup>, afecțiune deseori fatală.

Dintre *imunosupresoare* pot fi folosite în cazuri selecționate cu pusee frecvente: mitoxantrona, metotrexatul, ciclofosfamida și azatioprina, toate având reacții adverse importante și eficacitate limitată.

<sup>271</sup> Neuroinfecție generată de către virusul JC, care este ubicuitar, dar poate declanșa afecțiunea în condiții de imunospresie.



---

# NEUROINFECȚIILE

**B**olile infecțioase care afectează sistemul nervos sunt numeroase și eterogene, atât prin mecanismele patogenice, cât și prin manifestările clinice. Toate tipurile de agenți infecțioși cunoscute (bacterii, virusuri, fungi, paraziți, prioni) pot afecta sistemul nervos, fie direct, fie declanșând un răspuns imun patologic, cu mecanism încrucișat. Anumite neuroinfecții, cum sunt cele cu *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, bacilul Koch sau virusul imunodeficienței umane, pot lua multe forme și pot determina aproape orice tip de semn neurologic.

Încă de la început trebuie precizat că pentru stabilirea diagnosticului în marea majoritate a neuroinfecțiilor este necesară efectuarea *puncției lombare*, lichidul cefalorahidan (LCR) fiind singura probă biologică de la nivelul sistemului nervos central la care putem avea acces relativ ușor.

**Definiții și terminologie.** În funcție de localizare, procesul infecțios care inevitabil se însoțește de inflamație este denumit: *encefalită* dacă afectează substanță cenușie sau *leucoencefalită* dacă afectează numai substanța albă a encefalului, *meningită* dacă afectează foițele și spațiile meningeale și *mielită* dacă afectează măduva spinării. Dacă infecția este localizată la nivelul parenchimului cerebral este denumită *abces cerebral*, iar în proximitatea durei mater, la nivel cranian sau vertebral, poartă denumirea de *abces (empiem) subdural* sau *epidural*. În funcție de localizarea infecției și manifestările clinice se vor grupa în câteva sindroame mari: *sindromul encefalitic*, *sindromul meningeal*, *sindromul mielitic*. În meningite, procesul infecțios afectează adesea și cortexul cerebral din vecinătate, fiind astfel vorba de o meningo-encefalită care evoluează cu semne clinice mixte. Elementele clinice ale acestor sindroame sunt prezentate sintetic în tabelul 20.



Tabelul 20. Sindroamele mari întâlnite în neuroinfecții

Sindromul encefalitic	Sindromul meningeal	Sindromul mielitic
Febră	Febră mare	Durere severă locală, corespunzătoare cu segmentul medular afectat
Cefalee	Cefalee moderată/severă	Parapareză/tetrapareză
Crize epileptice	Fotofobie/fonofobie	Parestezii
Alterarea stării de conștiență (agitație, confuzie, somnolență, stupor, comă)	Alterarea stării de conștiență	Hipoestezie/anestezie cu nivel de sensibilitate
Tulburări de comportament	Greață/vărsături	Hipotonie musculară inițială, apoi spasticitate
Semne neurologice focale (deficit motor, semne piramidale, afazie, hemiansopsie, tulburări de sensibilitate, ataxie, semne de nervi cranieni etc.)	Redoare de ceafă sau durere la flexia capului	Abolirea inițială a reflexelor osteotendinoase, apoi acestea devin vii
	Dureri radiculare	Tulburări sfincteriene (retenție acută de urină sau incontinență prin preaplin)
	Postură în „cocoș de pușcă” (opistotonus)	

**Patogeneză.** Germenii infecțioși pot ajunge la nivelul sistemului nervos central din diferite surse: pe cale venoasă de la focare infecțioase de vecinătate (sinuzite, otomastoidite), prin traumatisme (traumatism deschis cranio-cerebral, fractură de bază de craniu) sau prin însămânțare hematogenă de la distanță (pneumonie, endocardită). Pătrunderea germenilor în spațiul subarahnoidian are loc de obicei prin sinusurile venoase, iar căile prin care aceștia pot depăși bariera hematoencefalică (BHE) sunt variate: prin *transport intracelular*, așa cum se întâmplă cu *Plasmodium falciparum*, *centripet* de-a lungul nervilor cranieni sau spinali, ca în infecțiile herpetice, sau prin *endocitoză*, cum este cazul *Neisseriei meningitidis*. Afectarea BHE se soldează cu inflamație la acest nivel, urmată de creșterea permeabilității și influx de lichide și proteine, cu apariția edemului cerebral. Prin afectarea vaselor cerebrale (*vasculită infecțioasă*), adesea au loc procese ischemice urmate de focare de necroză și de tulburări metabolice cerebrale difuze.

Un factor important în protecția antiinfecțioasă a sistemului nervos central este imunocompetența gazdei care în permanență este pusă în balanță cu virulența germenilor infecțioși.



## Neuroinfecții de etiologie bacteriană

### Meningita bacteriană acută

Meningita reprezintă în general un proces inflamator localizat la nivelul leptomeningelui (arahnoida și pia mater) și care afectează și LCR din vecinătate, acesta umplând spațiul subarahnoidian. Meningitele sunt determinate de o multitudine de agenți etiologici, infecțioși sau non-infecțioși. În funcție de evoluție, meningitele sunt *acute* (debut brusc cu instalarea simptomatologiei în 24 de ore, *subacute* (evoluează în zile) și *cronice* (evoluează în săptămâni sau luni). Meningitele acute sunt aproape întotdeauna de etiologie bacteriană, însă nu toate meningitele bacteriene au evoluție acută, unele având caracter subacut sau cronic, așa cum vom descrie mai departe în acest capitol. Meningita acută bacteriană reprezintă o mare urgență, starea clinică a pacientului putându-se deteriora rapid în lipsa unui tratament antibiotic adecvat, până la comă și deces.

**Etiologia** cuprinde cel mai frecvent, în cazul adulților, germeni precum pneumococul (*Streptococcus pneumoniae*), meningococul (*Neisseria meningitidis*), bacili gram-negativi (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*), stafilococi (*Staphylococcus epidermidis* sau *Staphylococcus aureus*) și, rar, *Listeria monocytogenes* sau *Haemophilus influenzae*. Pneumococul și meningococul sunt responsabili pentru majoritatea meningitelor acute la adulți (între 50 și 80%). Tabelul 21 prezintă porțile de intrare ale bacteriilor responsabile de etiologia meningitelor acute.

Tabelul 21. Porțile de intrare ale germenilor implicați în etiologia meningitelor acute bacteriene

Germen patogen	Poarta de intrare
<i>S. pneumoniae</i>	Nazofaringe
<i>N. meningitidis</i>	Nazofaringe
Bacili gram negativi ( <i>E.coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> )	Traumatism (cranio-cerebral sau spinal) sau oricare poartă de intrare la imunodeprimați
Stafilococi ( <i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> )	Endocardite, traumatism (cranio-cerebral sau spinal), șunturi ventriculare infectate, puncție lombară fără respectarea asepsiei
<i>L. monocytogenes</i>	Tract gastrointestinal
<i>H. influenzae</i>	Nazofaringe

**Mecanismele patogenice.** După ce are loc însămânțarea directă sau de la distanță, de la nivelul unui focar infecțios, apare



o inflamație difuză a foițelor meningeale. Faza acută începe cu o *arahnoidită pură*, care este responsabilă pentru cefaleea din sindromul meningeal. Inflamația pială duce la fotofobie și afectarea rădăcinilor nervilor periferici, cu redoare de ceafă și dureri radiculare. Mijloacele reduse de apărare imună de la nivelul LCR (anticorpi, componente ale sistemului complement și leucocite în număr redus) fac ca de cele mai multe ori germenii să continue să se înmulțească, afectând cortexul cerebral învecinat și producând *encefalopatia subpială*, responsabilă pentru crizele epileptice, delir, deficite neurologice variate și alterarea stării de conștiență până la comă. La acest nivel au loc fenomene patogenice critice, și anume creșterea permeabilității BHE, apariția edemului cerebral și eliberarea de toxine bacteriene. Acestea declanșează mai departe formarea exudatului inflamator, cu eliberarea de citokine și acumularea de celule inflamatorii care străbat BHE alterată, fenomene responsabile de modificările patologice ale LCR. Inflamația și microtrombozele vasculare declanșate de aceasta duc la lezarea rădăcinilor nervilor cranieni și la ischemie difuză în parenchimul cerebral. De asemenea, pot apărea tromboze ale venelor meningeale, iar inflamația se poate extinde, determinând *epidurită și plexită coroidiană*, cu acumulare de fibrină și alterarea circulației LCR. Acest mecanism duce la apariția hidrocefaliei la unii bolnavi, ca o complicație subacută a meningitei. În plus, în condițiile în care edemul cerebral se agravează progresiv, acesta duce în cele din urmă la *hernierea țesutului cerebral* și deces prin compresiune pe trunchiul cerebral.

Pentru pacienții netratați sau care nu răspund la tratament, în cazul în care nu survine decesul, meningita bacteriană trece în **faza subacută** și eventual **cronică**, pentru care sunt caracteristice *hidrocefalia hipertensivă*, infiltrarea subdurală, cu *sindrom de hipertensiune intracraniană asociat cu tablou infecțios*, și *infarctele cerebrale extensive* arteriale și venoase. Când are loc vindecarea cu **sechele**, acestea sunt *arahnoidita opto-chiasmatică* (apare prin fibroză meningeală și se manifestă cu afectarea acuității vizuale) și *hidrocefalia cronică*.

**Diagnostic.** Prezența sindromului clinic meningeal obligă la o *investigație imagistică* în urgență (de obicei TC cu contrast, pentru cazuri selecționate IRM cu contrast), mai ales dacă pacientul prezintă și semne focale neurologice, a suferit traumatism cranio-cerebral sau are o stare de conștiență alterată. Prin imagieria cerebrală se pot diagnostica eventual și focare infecțioase, cum sunt



sinuzitele sau otomastoiditele, cât și fracturile de craniu în traumatisme sau abcesele cerebrale, care pot determina un tablou clinic similar. TC cerebrală trebuie efectuată obligatoriu dacă examenul de fund de ochi evidențiază edem papilar, pentru a estima gradul de edem cerebral și astfel posibilitatea de a efectua puncția lombară. În fazele precoce ale meningitei bacteriene acute, TC cerebrală evidențiază de obicei edemul cerebral, cu ștergerea girațiilor și ventriculi de dimensiuni mici, iar în fazele avansate diagnostichează infarctele cerebrale și hidrocefalia.

Când se suspicionează clinic o meningită bacteriană și starea pacientului este gravă, trebuie recoltate *hemoculturi* de îndată ce este posibil și trebuie început tratamentul antibiotic cât mai rapid, chiar înainte de procedurile diagnostice.

*Puncția lombară* cu analiza LCR este manevra diagnostică esențială în cazul meningitei bacteriene. Modificările LCR caracteristice sunt: presiunea crescută, aspectul macroscopic turbulent sau purulent, pleiocitoza (1.000-10.000 leucocite/mm<sup>3</sup>, dintre care 90% polimorfonucleare), hiperproteinozahia (100-500 mg/dl), glicorahia scăzută (sub 40 mg/dl). În plus, din sedimentul LCR se efectuează colorații Gram, care în majoritatea cazurilor identifică germeni. Pe lângă hemoculturi, este util să se însămânțeze și LCR pe mediul de cultură și să se efectueze antibiograma. Pentru diagnosticul etiologic al infecției, sunt necesare ELISA, PCR sau imuno-electroforeza.

Radiografia cord-pulmon trebuie efectuată obligatoriu, întrucât un procent mare de pacienți cu meningită bacteriană suferă simultan de pneumonie (jumătate din cei cu meningită cu pneumococ și în procent mai mic cei cu meningite de alte etiologii).

**Tratamentul** trebuie început în primele 30 de minute de la prezentarea pacientului, dacă este posibil după efectuarea puncției lombare și după recoltarea de hemoculturi (dacă nu se poate efectua puncția în primele 30 de minute se administrează oricum prima doză de antibiotic și puncția rămâne să fie efectuată ulterior). Această măsură este necesară din cauza riscului de deteriorare rapidă a pacientului, cu impact major asupra morbidității și mortalității. Tratamentul antibiotic trebuie început de fiecare dată empiric și corectat mai târziu în funcție de rezultatul antibiogramei și de evoluția pacientului. Se administrează de obicei cefalosporine (*cefotaximă* sau *ceftriaxonă*) care penetrează BHE cu inflamație. Ca alternative sunt *penicilina G* sau *ampicilina*. În cazul alergiilor la peniciline sau cefalosporine, se poate administra *cloramfenicol*,



care este foarte eficient, însă în cazuri rare tratamentul se poate complica cu aplazie medulară toxică și deces. O altă posibilitate, care însă implică un cost crescut, este administrarea de *meropenem* (imipenemul este proconvulsivant). La pacienții care au suferit traumatism cranio-cerebral sau o infecție a șuntului ventricular este indicată administrarea de *vancomicină*, din cauza probabilității mari de a avea o infecție stafilococică.

Pe lângă tratamentul etiologic cu antibiotic, trebuie efectuat tratamentul complicațiilor, și anume administrarea de manitol, furosemid, hiperventilație în cazul sindromului de hipertensiune craniană, anticonvulsivante în cazul apariției crizelor epileptice, șuntarea hidrocefaliei.

**Prognosticul** depinde întotdeauna de virulența germenului patogen și de statusul de imunocompetență al gazdei. Din perspectiva etiologiei, mortalitatea cea mai mare o au meningitele acute cu pneumococ (20% dintre cazuri), care lasă și cel mai adesea sechele (15% dintre cazuri).

### **Abcesul cerebral, empiemul subdural și abcesul epidural**

**Abcesul cerebral** reprezintă o infecție localizată la nivelul parenchimului cerebral, în urma extinderii de la un focar septic apropiat (otomastoidită, sinuzită – de aceea apare frecvent la nivelul lobului temporal), însămânțării la distanță (în endocardite, pneumonii, pacienți cu malformații cardiace, chiar infecții dentare) sau prin inocularea directă a germenilor (traumatism cranio-cerebral sau intervenție neurochirurgicală).

Debutează cu o *fază encefalitică* (pur inflamatorie) și apoi trece în *faza de abcedare* (regiune de necroză purulentă încapsulată cu edem adiacent).

Se manifestă *clinic* ca un proces înlocuitor de spațiu (cefalee și greață/vărsături) asociat cu sindrom febril, cu alterarea stării de conștiență și semne focale neurologice, în funcție de localizare. Se mai pot asocia sindromul meningeal (dacă abcesul se învecinează cu spațiul subarahnoidian sau ventricular) sau crizele epileptice (dacă este afectat cortexul).

TC cerebrală evidențiază o regiune rotund-ovalară hipo/izodensă cu un halou hiperdens caracteristic, edemul cerebral și compresiunea cu deplasarea structurilor învecinate. Însămânțarea LCR pe culturi poate identifica adesea germenul patogen și antibiograma poate orienta tratamentul.



În faza encefalitică *tratamentul* este medicamentos (antibioterapie), iar în faza de abcedare trebuie făcut drenaj chirurgical. Antibioterapia se face cu doze mari și pentru o perioadă lungă (2 luni tratament intravenos, urmat de alte 2 luni tratament per os). Edemul cerebral se tratează cu manitol, iar crizele epileptice asociate, cu anticonvulsivante. De asemenea, trebuie întotdeauna tratat focarul septic primar, când este cazul prin drenare chirurgicală.

**Notă clinică.** Apariția unui tablou clinic de encefalită la un pacient diagnosticat cu endocardită infecțioasă trebuie întotdeauna să ridice suspiciunea clinică de abces cerebral.

**Empiemul subdural** reprezintă o colecție de material purulent localizată la nivelul spațiului subdural (între dura mater și arahnoidă), în 95% dintre cazuri intracranian și în restul de 5% dintre cazuri la nivel spinal. La nivel cranian este localizat cu predilecție la nivelul lobului *frontal*, fiind de obicei secundar sinuzitei frontale sau etmoidale. Manifestările clinice pot fi la început discrete (cefalee, febră, istoric de sinuzită), dar odată cu extinderea colecției purulente la nivelul spațiului subdural și penetrarea la nivelul parenchimului cerebral apar sindromul de hipertensiune intracraniană, semne meningeale, alterarea stării de conștiență, crizele epileptice și semnele neurologice focale. TC cerebrală sau de preferință *IRM cerebral* (care evidențiază mai bine colecțiile interemisferice și pe convexitatea emisferelor) și LCR cu hiperproteinoză, pleiocitoză modestă (50 leucocite/mm<sup>3</sup>) și glicorahie scăzută tranșează diagnosticul. *Tratamentul* constă în antibioterapie (ceftriaxonă, cefotaximă) și drenaj chirurgical. Empiemul subdural este o afecțiune gravă: mortalitatea se situează între 10% și 20% și jumătate dintre supraviețuitori rămân cu sechele neurologice.

**Abcesul epidural (peridural)** reprezintă o colecție supurativă care se poate localiza la nivel cranian sau spinal, între dura mater și tăblia osoasă internă a craniului sau, respectiv, arcul vertebral. Însămânțarea se produce adesea direct, în timpul manevrelor neurochirurgicale și a traumatismelor, din vecinătate (sinusuri paranazale, ureche medie, orbită) și mai rar prin însămânțare hematogenă.

Pacienții cu abces epidural cerebral asociază frecvent meningită, abces cerebral și empiem subdural. Germenii frecvent implicați sunt streptococii și stafilococii. TC cu contrast sau eventual *IRM* cu contrast detectează colecția, LCR poate fi normal dacă abcesul nu



a penetrat în spațiul subdural și subarahnoidian. Debutul clinic este insidios, cu semne de sindrom infecțios și cefalee, adesea fiind prezente modificări inflamatorii locale la nivelul scalpului<sup>272</sup>; în funcție de extensia ulterioară tabloul clinic devine similar cu cel din empiemul subdural.

Abcesul epidural spinal se localizează cel mai frecvent în zona toracică, determină atât compresiune asupra măduvei spinării, cât și compromiterea vaselor de la acest nivel, se manifestă clinic cu deficit motor paraparetic, tulburare de sensibilitate cu nivel, dureri radiculare și incontinență sfincteriană, însă în cazul evoluției fără tratament se poate complica și poate evolua chiar spre deces. Apare prin însămânțare de la nivelul unui focar endocarditic, urinar, peritoneal sau prin extensie locală în cazul osteomielitei vertebrale. Diagnosticul este furnizat de tabloul clinic și de examenul IRM spinal.

*Tratamentul* se face cu antibiotice (ceftriaxonă, cefotaximă) și drenaj chirurgical.

**Notă clinică.** Instalarea unei parapareze la un pacient cu tablou clinic infecțios trebuie să ridice suspiciunea unui abces peridural spinal.

### Meningita tuberculoasă

Tuberculoza este una dintre bolile infecțioase cele mai răspândite<sup>273</sup>, considerându-se că o treime din populația globului este infectată cu bacilul Koch. Dintre cei infectați, aproximativ o zecime<sup>274</sup> dezvoltă boala. În țara noastră tuberculoza este relativ frecventă. În țările cu standard economic înalt, incidența neuroinfecției tuberculoase a scăzut spectaculos, în ultimele 2 decade apărând preponderent la cei infectați cu HIV. Primoinfecția se produce pe cale respiratorie, sediul inițial al acesteia este alveolar, apoi cu extensie la nivel pulmonar și adenopatii regionale, moment în care se produce și bacteriemia, care duce la însămânțarea la distanță a bacililor. Diseminarea poate avea loc și în timpul bacteremiilor, mai frecvente și mai susținute, din pneumonia tuberculoasă. La nivel

<sup>272</sup> Denumită și „tumora pufoasă a lui Pott” – Sir Percival Pott (1714-1788) este medicul englez care a descris pentru prima dată abcesul epidural. Tot acesta a descris și fracturile vertebrale cu parapareză din tuberculoza spinală, care au primit denumirea de „morbul lui Pott”.

<sup>273</sup> Primul caz de tuberculoză (osoasă) din istoria omenirii a fost documentat pentru un schelet găsit în Egipt și datând din 3500 î.e.n.

<sup>274</sup> Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății ([www.who.int/tb/surveillanceworkshop](http://www.who.int/tb/surveillanceworkshop)).



cerebral aceștia se localizează la nivelul foițelor meningeale sau al parenchimului cerebral (predominant cortical și periventricular) ducând la apariția focarelor cazeoase subpiale sau subependimare. Efracția acestor tuberculi cerebrali la nivelul spațiului sub-arahnoidian duce la înșămânțare meningeală extinsă. În plus, vasele care străbat exudatele cazeoase suferă modificări inflamatorii, vasculita rezultantă ducând uneori la tromboze și infarcte hemoragice, iar degenerare fibrinoidă a pereților arteriolelor și venulelor duce la formarea de microanevrisme care adesea se complică cu hemoragii și ischemii multifocale, în combinație.

**Histopatologic** s-au identificat exudat în spațiul sub-arahnoidian, predominant bazal, cu depozite impresinate de fibrină, leziuni la nivelul rădăcinilor nervilor cranieni, arterite, tromboze, microhemoragii, obstrucția cisternelor bazale.

**Factori de risc** pentru meningita tuberculoasă sunt: istoricul de tuberculoză activă, alcoolismul, terapia cortizonică prelungită, infecția HIV sau imunodepresia de alte etiologii și aria endemică.

**Manifestările clinice** sunt febra sau subfebra persistentă, tulburările de comportament, sindromul confuzional, sindromul meningeal (cefalee, redoare de ceafă), semne de nervi cranieni (ambliopie sau cecitate, oftalmoplegie, pareză facială periferică, tulburări de deglutiție sau de auz), semne neurologice focale (hemi-pareză, afazie, tetrapareză), tabloul clinic consumptiv, acestea instalându-se pe parcursul a câteva săptămâni (meningita tuberculoasă are o *evoluție de tip cronic*). Tabloul clinic depinde și de forma pe care o ia neuroinfecția tuberculoasă (meningită bazală tipică, meningo-encefalită, tuberculom cerebral, arahnoidită opto-chiasmatică, meningită spinală, mielo-radiculită).

**Diagnostic.** În condițiile suspiciunii clinice de diagnostic trebuie efectuată o *puncție lombară*, precedată de examen fundoscopic, care poate să identifice *edem papilar* (frecvent în meningita tuberculoasă), atrofie optică sau chiar tuberculoame retiniene.

LCR prezintă tipic o proteinorahie mult crescută (cea mai importantă dintre toate meningitele), de până la 1000 mg/dl, cu depozite de fibrine și semnul vâlului prezent<sup>275</sup>, glicorahie scăzută, pleiocitoză 100-500 de leucocite/mm<sup>3</sup>, dintre care mai mult de 50% neutrofile. Pleiocitoza lipsește de obicei la pacienții HIV pozitivi și la imunodeprimați. Presiunea LCR este de obicei crescută. Aspectul

<sup>275</sup> Încălzirea la flacără a eprubetei cu LCR duce la precipitarea proteinelor în exces și apariția lor sub forma unui „vâl” albicios.



macroscopic este însă clar, ceea ce adus la încadrarea clasică a meningitei tuberculoase printre meningitele „aseptice”<sup>276</sup> (cu LCR clar, nepurulent). LCR este în general paucibacilar, bacilii Koch fiind greu de evidențiat. Se fac culturi prin însămânțare pe mediu special (Lowenstein) și apoi colorații Ziehl-Nielson, însă numai ceva mai mult de jumătate dintre cazuri pot fi diagnosticate etiologic în acest fel. O sensibilitate mult mai mare o are metoda PCR, ale căror costuri sunt însă mai ridicate.

Investigațiile de *imagerie* cerebrală pot evidenția la nivel cerebral îngroșarea foițelor meningeale, mai ales în fosa posterioară (meningită bazală), tuberculoame, edem cerebral, hidrocefalie (secundară obturării orificiilor Lushka și Magendie prin meningita bazală), infarcte și hemoragii. În meningita spinală examenul de elecție este IRM cu substanță de contrast, acesta evidențiind îngustarea spațiului subarahnoidian, efect de masă, edem medular cu hiperintensitate în secvența T2. Concomitent, poate demonstra și distrugerii vertebrale cu fragmentare și osteomielită vertebrală, leziuni caracteristice în spondilita tuberculoasă (morbil lui Pott).

*Radiografia pulmonară* trebuie efectuată tuturor pacienților, aceasta putând releva leziuni pulmonare active sau sechelare.

**Tratamentul** meningitei tuberculoase constă în administrarea de 3 sau chiar 4 tuberculostatice, hidrazida, rifampicina, pirazinamida și etambutolul fiind folosite în această ordine. Streptomycină nu trebuie folosită întrucât nu trece BHE.

**Prognosticul** este, în ciuda posibilităților terapeutice actuale, destul de sumbru, între 10% și 30% dintre pacienți decedând, probabil și din cauza faptului că mulți dintre cei afectați prezintă diferite tare și imunodepresie.

## Neurosifilisul

În sifilis<sup>277</sup> pot apărea manifestări neurologice în orice stadiu al afecțiunii. Sifilisul este boală cu transmitere sexuală, iar agentul patogen responsabil este *Treponema pallidum*, o spirochetă<sup>278</sup> gram negativă. Poarta de intrare este reprezentată de tegument sau mucoase, la nivelul leziunilor minime. Din punct de vedere *fiziopatologic*, procesul principal declanșat de infecția cu *T. pallidum* este obliterarea arteriolelor terminale, cu modificări inflamatorii și

<sup>276</sup> Dintre meningitele aseptice mai fac parte meningite virale, meningitele carcinomatoase, meningita Lyme, și meningitele din vasculite și boli granulomatoase.

<sup>277</sup> Denumirea de sifilis provine din greaca veche, în care syphlos înseamnă „schiop”, „beteag”.

<sup>278</sup> Din familia spirochetelor mai fac parte genurile *Borrelia* și *Leptospira*.



necroză. La nivelul sistemului nervos central, infecția determină o inflamație cronică a meningelui care în timp se poate complica cu leziuni parenchimatoase.

În evoluția sifilisului se descriu patru stadii. *Sifilisul primar* se declanșează după o perioadă de incubație de 10-90 de zile, manifestându-se printr-o ulceratie dură, nedureroasă, eventual cu adenopatie locală asociată, semne clinice care se remit spontan după 4-6 săptămâni.

*Sifilisul secundar* se manifestă la săptămâni, chiar luni după cel primar, prin leziuni hiperemice tegumentare localizate la nivelul membrelor și trunchiului (în special pe palme și tălpi), febră, pierdere ponderală, adenopatii, cefalee persistentă. De obicei în această fază are loc însămânțarea meningeală, care ia forma unei meningite asimptomatice (modificări LCR fără sindrom meningeal). *Meningita precoce* afectează numai 2% dintre pacienți și se distinge de obicei prin semne neurologice în sfera nervilor cranieni (ambliopie, pareză facială periferică, surditate brusc instalată). La examinarea LCR se găsește în acest caz pleiocitoză moderată limfocitară (100-400 celule mm<sup>3</sup>) și hiperproteinoză, cu sau fără scădere semnificativă a glicorahiei.

*Sifilisul terțiar* apare la o perioadă variabilă de la primoinfecție, între 1 și 50 de ani. Clinic se manifestă prin apariția *gomelor sfilitice*, leziuni pseudotumorale la nivelul tegumentului, mucoaselor, oaselor și organelor interne, și a *articulațiilor Charcot*, procese de deformare cu degenerare articulară determinate de alterarea propriocepției (de exemplu „tibia în iatagan“). În faza terțiară apar și manifestările caracteristice neurosifilisului tardiv și sifilisului cardio-vascular (afectează predominant artera aortă).

*Sifilisul cuaternar* se caracterizează printr-o depresie imunologică marcată, cu apariția encefalitei necrozante fulminante. Acest stadiu se întâlnește astăzi mai ales la pacienții cu SIDA.

*Sifilisul latent* se definește ca diagnostic serologic de certitudine în absență vreunei manifestări clinice a bolii. Se împarte în sifilis latent *precoce* (sub un an de la infecție) și *tardiv* (peste 1 an de la infecție). Cel precoce este contagios, pe când cel tardiv nu mai este, cele două faze diferind și ca algoritm de tratament.

Neurosifilisul cuprinde, pe lângă meningita precoce menționată mai sus, trei forme de manifestare. *Sifilisul meningo-vascular* apare de obicei la 5-12 ani de la infecție și se manifestă preponderent prin microangiopatie, cu proliferare fibroblastică a intimei, subțierea mediei și infiltrat limfocitar, cu îngustarea sau obliterarea lumenului vascular. Se manifestă prin *AVC ischemice* în teritoriul arterei



cerebrale medii sau al ramurilor trunchiului bazilar. Mai poate apărea un prodrom encefalitic cu modificarea structurii de personalitate, crize epileptice, vertij, cefalee și insomnie. Afectarea meningeală ia deseori forma clinică a unui sindrom meningeal acut, care se complică cu afectarea nervilor cranieni învecinați procesului inflamator (oculomotor comun, trigemen, facial, vestibulo-cochlear) și eventual cu hidrocefalie. Diagnosticul este susținut de LCR cu pleiocitoză mononucleară (peste 100 de celule/mm<sup>3</sup>), hiperproteinoză și VDRL pozitiv în LCR. Sifilisul meningo-vascular răspunde la tratament.

*Tabes dorsalis* apare la 20-30 de ani după infecție și constă în demielinizarea cordoanelor posterioare medulare și a rădăcinilor posterioare ale nervilor spinali. Se manifestă clinic prin abolirea reflexelor osteotendinoase, tulburare de sensibilitate proprioceptivă importantă cu ataxie și tulburare de mers, anestezie termotalgeică însă cu apariția durerilor lancinante la nivelul membrelor inferioare. *Tabes dorsalis* se poate însoți și de alte simptome, cum sunt disfuncția autonomă (incontinență urinară, impotență sexuală), oftalmopareze, pupile Argyll Robertson<sup>279</sup> și crize de durere epigastrică asociate cu greață și vărsături. Tratamentul specific în acest stadiu nu mai ameliorează simptomatologia.

*Paralizia generalizată (demența paralytică)* apare la 20-30 de ani de la infecție și constă într-o meningo-encefalită cronică progresivă care duce la distrugerea cortexului cerebral de la nivelul lobilor frontali și temporali. Se manifestă clinic prin tulburări inițial mnestice și de personalitate și apoi prin demență, cu afazie și apraxie, tremor, dizartrie, incontinență urinară, tulburări de mers, tetrapareză progresivă. Tratamentul poate stopa evoluția simptomelor dacă este administrat la timp.

*Tratamentul neurosifilisului* se face în faza simptomatică cu penicilină G, cu 2-4 milioane U.I la 4 ore pentru 10-14 zile. În sifilisul latent se administrează penicilină de depozit la 7 zile.

## Neuroborelioza

Borelioza (boala Lyme<sup>280</sup>) recunoaște drept agent infecțios spirocheta *Borrelia burgdorferi*, aceasta fiind transmisă oamenilor

<sup>279</sup> Pupilele Argyll Robertson sunt miotice, nereactive la lumină, uneori cu discretă anizocorie. Aceste modificări sunt ca urmare a leziunilor de nucleu Edinger-Westphal. Aceleași modificări semiologice la nivel pupilar mai pot apărea și în encefalopatia Wernicke, diabetul zaharat, neuroborelioza și scleroza multiplă.

<sup>280</sup> Borelioza a fost denumită boala Lyme, întrucât a fost pentru prima oară descrisă în orașul Old Lyme din Connecticut, S.U.A., în 1975.



prin mușcătura de căpușă (*Ixodes ricinus*). Probabilitatea de transmitere a infecției este mică, numai aproximativ 1% dintre cei mușcați de căpușe se infectează. Borelioza este o boală inflamatorie multisistemică care progresează în 3 stadii: de infecție precoce localizată, precoce diseminată și cronică diseminată (sau persistentă), în ultimul stadiu al bolii ajungând aproximativ jumătate dintre pacienții infectați și netratați. Dintre pacienții netratați, 10-20% prezintă la un moment dat în evoluție simptome neurologice.

*Borelioza precoce localizată* se caracterizează prin apariția la locul inoculării a unei macule sau papule eritematoase nedureroase, la 1-30 de zile de la mușcătura de căpușă. Acest eritem migrează în timp, de multe ori sub forma unui inel cu rază din ce în ce mai mare (*erythema migrans*). Apar simptome nespecifice de sindrom infecțios, cu febră, astenie, mialgii, cefalee, care se vindecă spontan, dar corespund diseminării patogene.

*Borelioza precoce diseminată* se manifestă la săptămâni sau luni de la inocularea germenului patogen, în acest stadiu apărând de obicei semne neurologice și, mai rar, cardiace. Simptomatologia este plurimorfă, iar sistemul nervos periferic este mai frecvent implicat decât sistemul nervos central. Pacienții pot prezenta pareze de nervi cranieni (pareza facială periferică e frecventă, uneori bilaterală), mononeuropatii focale multiplex, poliradiculită cu dureri radiculare importante, plexopatii. În această fază poate apărea și meningita Lyme, cu dureri cervicale, cefalee moderată, febră, astenie și LCR cu pleiocitoză limfocitară, proteinorahie crescută, dar glicorahie normală. Manifestările cardiace constau în miocardită, pericardită, tulburări de conducere (blocuri atrio-ventriculare).

*Borelioza cronică diseminată (persistentă)* apare la luni sau ani de la infectare, după o perioadă de latență variabilă. În acest stadiu sunt afectate atât sistemul nervos central, cât și cel periferic, evoluția tipică fiind cea de encefalopatie subacută (cu modificarea structurii de personalitate, tulburări de memorie, insomnie, depresie), neuropatii (parestezii, deficit motor segmentar, dureri radiculare), uneori asociindu-se și miozită sau acrodermatită atrofică. Rar apare o leucoencefalomielită severă, al cărei mecanism este vasculitic, care evoluează cu tulburare cognitivă importantă, pareze faciale, surditate, incontinență urinară, parapareză spastică, ataxie, crize epileptice și în care IRM identifică hiperintensități la nivelul substanței albe cerebrale sau medulare, punând uneori problema diagnosticului diferențial cu scleroza multiplă.



**Notă clinică.** Debutul clinic cu pareză facială periferică pune probleme de diagnostic diferențial cu paralizia a frigore (Bell), cu poliradiculonevrita și cu procesele expansive de unghi ponto-cerebelos. Bilegia facială periferică se întâlnește și ea, atât în neuroborelioză, cât și în poliradiculonevrita acută.

**Diagnostic.** Majoritatea pacienților nu își amintesc mușcătura de căpușa însă rețin apariția eritemului migrator, care apare la peste 80% dintre cazuri. Diagnosticul se bazează pe tabloul clinic, pe prezența meningitei limfocitare și pe confirmarea serologică a infecției, în ser și în LCR. Prima metodă folosită este de obicei ELISA<sup>281</sup>, în cazul unui titru crescut de anticorpi anti-Borrelia efectuându-se Western blot<sup>282</sup> sau PCR<sup>283</sup> pentru confirmare.

**Tratament.** Borelioza este o afecțiune curabilă prin antibioterapie. Pentru pacienții în stadiul de borelioză precoce localizată, se administrează doxiciclină (100 mg x 2/zi) sau amoxicilină (500 mg x 3/zi) per os, timp de 2-3 săptămâni. Pentru pacienții cu afectare neurologică sau cardiacă (stadiile diseminate ale bolii) se administrează ceftriaxonă (2 g/zi) intravenos, timp de 2-4 săptămâni. În condițiile unui diagnostic și tratament corect, prognosticul este foarte bun, neuroborelioza nefiind responsabilă de sechele.

### Encefalitele bacteriene

Acestea sunt extrem de rare, apar în general la imunodeprimați. Etiologia este reprezentată de germeni gram-negativi (*Brucella* și *Legionella*) sau gram-pozitivi (*Listeria*).

Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* merită menționată întrucât determină uneori o meningoencefalită severă, care apare în timpul pneumoniei sau traheobronșitei sau după rezoluția semnelor pulmonare, putând să aibă mecanism patogen *direct* (caz în care se manifestă ca leucoencefalită hemoragică) sau *mediat imun* (apare encefalomielita postinfecțioasă). Clinic se manifestă cu delir, coreoatetoză, convulsii, deficit motor, afazie. Se poate complica cu edem cerebral important, care să pună în pericol viața bolnavului. Puncția lombară evidențiază un LCR clar, cu pleiocitoză limfocitară moderată, proteinorahi ușor crescută și glicorahie adesea normală.

<sup>281</sup> ELISA = enzyme linked immunosorbent assay.

<sup>282</sup> Metodă calitativă și semicantitativă de identificare a proteinelor, bazată pe principii de imunologie.

<sup>283</sup> PCR = polymerase chain reaction.



IRM cerebral evidențiază în majoritatea cazurilor leziuni la nivelul substanței albe cerebrale. Tratamentul se face cu eritromicină (500 mg x 4/zi) sau tetraciclină (500mg x 2/zi), timp de 1-2 săptămâni. Dacă diagnosticul este precoce și tratamentul este corect, recuperarea poate fi completă, fără sechele.

## Neuroinfecții de etiologie virală

### Meningoencefalita virală acută

Formele pe care le pot lua neuroinfecțiile virale sunt reprezentate de meningite, encefalite, mielite, radiculite. Aceste forme apar rar în formă pură, inflamația generată de infecția virală depășind un segment clasic definit al sistemului nervos. Una dintre cele mai frecvente localizări ale infecției este la nivelul foștelor meningeale, însă în marea majoritate a cazurilor este afectat și țesutul cerebral adiacent, în acest caz fiind vorba, de fapt, de o meningoencefalită virală. Mecanismele patogenice pot fi directe, când virusurile au tropism pentru sistemul nervos, sau indirecte, când focarul infecțios este la distanță și afectarea sistemului nervos apare prin mediere imunologică (reacție încrucișată a anticorpilor antivirali).

Tipurile virale cel mai frecvent implicate în neuroinfecții sunt arbovirusurile, enterovirusurile, virusurile herpetice, virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic, virusul limfocitic coriomeningitic, HIV, HTLV, virusul rabic, paramixovirusuri.

Incidența meningoencefalitei virale este crescută la nou-născuți și sugari și apoi scade treptat, odată cu vârsta. Rata globală a mortalității este redusă, fiind sub 1%, cu toate că anumite tipuri sunt extrem de grave și pot produce decesul sau lăsa sechele impresionante (de exemplu encefalita herpetică sau orice meningoencefalită virală la gazdele cu imunitate compromisă).

**Fiziopatologie.** Virusurile pătrund la nivelul sistemului nervos central în două moduri: prin transport sangvin, depășind BHE (majoritatea), și prin transport intraneuronal (axonal), centripet (virusurile herpetice, virusul varicelo-zosterian, virusul rabic). La nivelul meningelui sau în parenchimul cerebral apare un răspuns inflamator dominat în primele 24 de ore de polimorfonucleare, devenind însă rapid predominante monocitele și limfocitele.

**Manifestările clinice** obișnuite includ cefalee persistentă, iritabilitate, sindrom confuzional, febră, greață/vărsături, redoare de ceafă, fotofobie, uneori crize convulsive.



**Diagnosticul.** În condițiile unui tablou clinic sugestiv trebuie efectuată puncția lombară, *examenul LCR* fiind responsabil de diagnosticul diferențial față de alte forme de meningită. Tabelul 22 prezintă comparativ caracteristicile LCR în meningita virală față de meningita acută bacteriană.

Tabelul 22. Examenul LCR în meningite

Proprietăți LCR	Meningite virale	Meningite bacteriene acute
Aspect macroscopic	Clar („apă de stâncă“)	Turbulent sau franc purulent
Presiunea	Normală sau discret crescută	Crescută
Celularitate (leucocite/mm <sup>3</sup> )	50-200 (mononucleare)	1.000-10.000 (polimorfonucleare)
Proteinorahie	50-100 mg/dl	100-500 mg/dl
Glicorahie	normală	> 40 mg/dl

Din LCR și din ser trebuie efectuate *culturi*, urmate de colorație Gram și Ziehl-Nielsen pentru excluderea meningitei bacteriene și tuberculoase. Diagnosticul etiologic poate fi obținut prin *ELISA* cu detectarea creșterii titrului de anticorpi specifici sau prin PCR. Efectuarea TC cerebrală poate ajuta numai la excluderea altor afecțiuni, cum ar fi abcesul cerebral sau empiemul subdural, de obicei nedecelând modificări caracteristice: în schimb *IRM cerebrală* poate evidenția hiperintensități în secvențele T2 și FLAIR care să susțină diagnosticul. *Electroencefalograma* poate fi utilă dacă se suspicionează o encefalită sau pentru diagnosticul unor crize atipice.

**Tratament.** Nu beneficiază de tratament specific decât infecțiile cu virusuri herpetice, virus varicelo-zosterian, cu HIV și cu citomegalovirus.

O entitate clinică aparte este **encefalomielita acută demielinizantă (EMAD)**, care apare ca o complicație a unor viroze obișnuite (gripă, rubeolă, rujeolă, varicelă) sau după vaccinări și afectează predominant substanța albă cerebrală prin mecanism inflamator care seamănă într-o oarecare măsură cu cel din scleroza multiplă. EMAD este o afecțiune monofazică, care apare la copii, în special sub 10 ani. Se caracterizează clinic prin tulburare de comportament, iritabilitate, somnolență, afectarea nervilor cranieni (nervita optică este frecventă), crize epileptice, sindrom piramidal, para/tetrapareză. IRM evidențiază hiperintensități caracteristice la nivelul substanței albe în secvențele T2 și FLAIR. Tratamentul se face cu pulsterapie cu metilprednisolon (20 mg/kgc/zi, timp de 3-5 zile) sau cu imunoglobuline umane (2 g/kgc în total, administrate în 2-5 zile).



## Neuroinfecția herpetică

Virusurile herpetice sunt ubicuitare, infecția herpetică fiind asimptomatică în aproximativ 80% dintre subiecți, însă atunci când devine simptomatică capătă de obicei caracter recurent și uneori poate chiar să fie amenințătoare de viață, mai ales la imunodeprimați. Există două tipuri de virusuri herpetice simplex (VHS): VHS1 și VHS2. Acestea sunt asemănătoare din punctul de vedere al genomului viral, însă se transmit în mod diferit: VHS1 prin contact cu saliva infectată, iar VHS2 pe calea contactului sexual sau la naștere, prin trecerea nou-născutului prin tractul genital infectat al mamei.

**Patogeneză.** Infecția cu virusuri herpetice are trei proprietăți caracteristice: neurovirulența, latența și reactivarea.

**VHS1** pătrunde în organism, în general în copilărie sau adolescență, prin leziuni ale mucoasei orale, și se cantonează la nivelul ganglionilor trigeminali sau a bulbilor olfactivi, unde rămâne în stadiu dormant (latent). Infecția se poate reactiva, în contextul afecțiunilor febrile, imunodepresiei, expunerii la soare, menstriei, stresului emoțional, evoluând spre keratoconjunctivită, gingivostomatită, herpes labial sau encefalită. Accesul către sistemul nervos central este asigurat de către transportul axonal centripet, prin fibrele nervilor cranieni trigemen și olfactiv. Studiile epidemiologice nu au găsit nici o corelație între incidența herpesului labial și a encefalitei herpetice.

**VHS2** este inoculat prin microleziuni ale mucoasei genitale, în timpul contactului sexual, și după infecția locală (care uneori poate rămâne asimptomatică) se cantonează la nivelul ganglionilor sacrați.

**Meningita herpetică** este în general benignă, se întâlnește la adulți, este de obicei produsă de VHS2, mai rar de VHS1. Sindromul meningeal debutează la 5-10 zile de la apariția leziunilor genitale și se remite spontan după o săptămână. Uneori afecțiunea ia forma *meningitei limfocitare recurente benigne* (meningită Mollaret)<sup>284</sup>. Se tratează cu aciclovir (200 mg x 5/zi, timp de 5-7 zile).

**Encefalita herpetică a nou-născutului** este cu VSH2, se transmite perinatal, prin contact cu secrețiile genitale infectate, se asociază în general cu leziuni multiple viscerale (pulmonare, cardiace, hepatice) și netratată are o rată a mortalității ridicată (peste 50%). Chiar diagnosticată și tratată corect lasă de multe ori sechele neurologice importante. Tratamentul se face cu aciclovir injectabil (20 mg/kgc la 8 ore, timp de 2 săptămâni).

<sup>284</sup> Tyler, 2004.



**Encefalita herpetică a adultului** este de cele mai multe ori o boală gravă, rapid progresivă, cu potențial mare de morbiditate neurologică și letalitate. Rata mortalității atinge 70% în lipsa tratamentului și 20% în condițiile unui diagnostic precoce și a unui tratament adecvat. Circa o treime din encefalitele herpetice par a fi provocate de infecția primară, restul apărând în cadrul reactivărilor, ceea ce duce la două vârfuri de incidență, unul înainte de 20 de ani și unul după 50 de ani<sup>285</sup>.

*Manifestările clinice* se instalează cu un caracter subacut, și constau într-un prodrom cu febră, cefalee, greață, somnolență, urmate de semne focale neurologice, în special de lob temporal, cum sunt halucinații olfactive, crize epileptice, sindrom confuzional cu tulburări de comportament și memorie, afazie, sindrom piramidal. Odată cu agravarea, survin: alterarea stării de conștiență până la comă, redoarea de ceafă și apariția semnelor sindromului de hipertensiune intracraniană.

*Diagnosticul* se bazează pe tabloul clinic, examenul LCR, imaginerie cerebrală și electroencefalografie. În LCR se evidențiază o pleiocitoză de tip mononuclear, cu 100-200 leucocite/mm<sup>3</sup>, uneori fiind prezente și hematii în număr semnificativ, proteinorahie moderat crescută (80-300 mg/dl), glicorahie normală sau ușor scăzută. Analiza prin PCR a LCR are sensibilitate și specificitate înalte (95%, respectiv 99%)<sup>286</sup>, fiind extrem de utilă pentru diagnosticul etiologic. În plus, cuantificarea încărcăturii virale prin PCR se corelează cu evoluția, persistența ADN viral în pofida terapiei antivirale fiind un factor de prognostic nefast. *TC cerebrală* nu identifică de obicei leziuni specifice, în unele cazuri apărând imagini hipodense la nivelul lobilor temporali și edem perilezional sau hiperdensități sangvine suprapuse la nivelul zonei hipodense (în cazul mai rar al formei necrozante hemoragice). *IRM cerebrală* este investigația imagistică de elecție, aceasta evidențiind precoce modificări bilaterale, în regiunile temporale mediale și bazale și în regiunile frontale inferioare, sub formă de hiperintensități în secvențele T2 și FLAIR, uneori cu hipointensități corespondente în secvența T1. Înregistrările *electroencefalografice* identifică focare de vârfuri sau unde lente, uneori unde ascuțite periodice, cu o frecvență de 2-3 Hz în derivațiile temporale. Modificările electrice apar precoce (chiar înainte de modificările imagistice), au sensibilitate ridicată, dar sunt

<sup>285</sup> Aksamit, 2005.

<sup>286</sup> Domingues et al, 1998.



nespecifice. *Biopsia cerebrală* se practica în trecut pentru diagnosticul etiologic, fiind înlocuită în ultimul deceniu de analiza PCR.

*Tratamentul* trebuie început cât mai precoce cu putință și constă în administrarea de aciclovir în perfuzie (10 mg/kgc la fiecare 8 ore timp de 2-3 săptămâni). În plus, trebuie tratate crizele epileptice atunci când apar (preferabil cu carbamazepină sau fenitoină) și edemul cerebral (manitol, hiperventilație). Cazurile grave au nevoie de monitorizare în secțiile de terapie intensivă.

### Manifestările neurologice ale infecției cu HIV

Infecția cu HIV1 poate să determine leziuni la nivelul sistemului nervos prin mai multe *mecanisme*: direct (prin neurovirulența HIV), indirect (autoimun), secundar imunodepresiei (neuroinfecții oportuniste), prin toxicitatea medicamentoasă sau prin deficite nutriționale (secundare enteropatiei)<sup>287</sup>. Multitudinea complicațiilor neurologice ale infecției cu HIV este impresionantă și practic nu există pacienți în stadiul de SIDA care să nu sufere o afectare neurologică. Tabelul 23 încearcă să sistematizeze aceste complicații, în funcție de mecanismul lor de producere.

Tabelul 23. Complicațiile neurologice din infecția cu HIV și mecanismele lor patogenice

Complicații	Mecanisme patogenice
<b>La nivelul sistemului nervos central</b>	
Complexul SIDA-dementă	Neurotoxicitate directă a HIV (virotoxine)
Encefalopatia HIV	Neurotoxicitate directă a HIV (virotoxine)
Accidente vasculare cerebrale (ischemice și hemoragice)	Neurotoxicitate directă a HIV (coagulopatie) Mecanism autoimun (sindrom de anticorpi antifosfolipidici) Imunodepresie (infecțiile oportuniste se complică cu vasculită cerebrală și cu endocardită, care la rândul ei duce la anevrisme micotice și la embolii)
Mielopatia vaculară	Neurotoxicitate directă a HIV (virotoxine)
Encefalită virală (herpetică, cu CMV sau alte virusuri)	Imunodepresie
Meningită bacteriană sau fungică (cu criptococ, tuberculoasă sau alte bacterii)	Imunodepresie
Abces cerebral	Imunodepresie

<sup>287</sup> Maschke et al, 2000.



(continuare tabelul 23)

Complicații	Mecanisme patogenice
Neurosifilis	Imunodepresie
Parazitoze cerebrale (toxoplasmoză, cisticercoză)	Imunodepresie
Limfom cerebral	Imunodepresie
Leucoencefalopatia multifocală progresivă	Infecție oportunistă cu virusul JC (imunodepresie)
Mielită virală (cu VSH sau virus varicelo-zosterian)	Imunodepresie
Degenerescență subacută combinată (deficit de B12 sau acid folic)	Enteropatie cu malabsorbție
<b>La nivelul sistemului nervos periferic</b>	
Neuropatii periferice diverse	Neurotoxicitate directă a HIV (virotoxine) Infecție oportunistă cu CMV (imunodepresie) Toxicitate medicamentoasă (didanozină, dideoxicitidină, stavudină)
Neuropatii inflamatorii demielinizante ( <i>acută</i> , sindrom Guillain-Barré sau <i>cronică</i> , CIDP)	Mecanism autoimun
Mononeuropatia multiplex	Mecanism autoimun Infecție oportunistă cu CMV (imunodepresie)
Neuropatie autonomă	Toxicitate medicamentoasă (antiretrovirale)
<b>La nivelul sistemul muscular</b>	
Polimiozită	Neurotoxicitate directă a HIV (virotoxine)
Miopatie	Neurotoxicitate directă a HIV (virotoxine) Toxicitate medicamentoasă (zidovudină)
Sarcom Kaposi	Imunodepresie

Afecțiunile neurologice care apar la *seroconversie* sunt mai frecvent neuropatiile inflamatorii demielinizante, encefalopatia HIV (cu delir, confuzie și crize epileptice), meningita HIV (de obicei benignă și cu remisiune spontană), pareze izolate de nervi cranieni, mielite, radiculite. Dimpotrivă, *complicații tardive*, care apar la mai mulți ani de la infecția cu HIV (în stadiul de SIDA), sunt: mielopatia vacuolară, complexul SIDA-demență, neuropatii cronice și infecții sau tumori oportuniste.

Afectarea cerebrală se mai poate sistematiza semiologic în complicații care se prezintă cu semne neurologice *predominant non-focale* (encefalopatia HIV, complexul SIDA-demență, encefalitele virale herpetică sau cu citomegalovirus și encefalopatiile metabolice) și complicații care se prezintă cu semne neurologice *predominant focale* (limfomul primar cerebral, leucoencefalita multi-



focală progresivă, abcesul cerebral, toxoplasmoza și cisticercоза cerebrale, criptococoza cerebrală, neurosifilisul).

### Alte neuroinfecții virale

*Neuroinfecția rabică* (turbarea) este produsă de către virusul rabic, din familia rabdovirusurilor, transmis omului prin mușcătură de către mamifere cum sunt vulpea, ratonii, câinii. La locul inoculării are loc replicarea virală inițială, urmată de ascensiunea axonală a virusurilor, de-a lungul nervilor periferici, până la nivel medular, unde afectează neuronii motori periferici și apoi către segmentele superioare ale sistemului nervos central. După un prodrom infecțios, apar laringospasm, opistotonus, mioclonii, hidrofobie urmate de tetrapareză progresivă, disfuncție autonomă importantă și pareze multiple de nervi cranieni. *Tratamentul profilactic* după mușcătură se face cu imunoglobuline antirabice specifice.

*Poliomielita* este produsă de virusurile polio (tipurile 1, 2 și 3), care sunt enterovirusuri. Replicarea virală inițială are loc în perețele intestinal și în epiteliul nazo-faringian, după care virusul este diseminat sangvin, ajungând astfel și la nivelul sistemului nervos central. Poliomielita este descrisă clasic din punct de vedere clinic ca *poliomielită minoră* (sindrom infecțios nespecific, fără afectarea sistemului nervos) și *poliomielită majoră* (cu meningită în stadiul preparalitic și para/tetrapareză flască predominant proximală în stadiul paralitic). Uneori există o reactivare a afecțiunii după ani de la stabilizarea deficitelor neurologice (*sindromul postpoliomieltic*), cu accentuarea parezei, artralgi și sindrom infecțios. *Prevenția* se realizează prin vaccinare cu virusuri atenuate. Poliomielita este practic eradicată în prezent în Europa și S.U.A.

*Infecția varicelo-zosteriană* este determinată de virusul cu același nume, care în copilărie duce la apariția varicelei (vărsat de vânt). Virusul are ca poartă de intrare orofaringele și căile respiratorii superioare și după faza de diseminare se cantonează în ganglionii nervilor spinali și cranieni, rămânând în fază latentă. Reactivarea are loc în condiții de imunodepresie și duce la transportul axonal al virusurilor, până la nivelul dermatomului corespunzător, unde produce leziunile cutanate caracteristice herpesului zoster: prurit, durere, erupție veziculară. Uneori leziunile se localizează în teritoriul oftalmic sau otic. *Tratamentul* constă în administrarea de aciclovir injectabil (5 mg/kgc la 8 ore, timp de 7 zile).

*Tetanosul* este provocat de infecția cu *Clostridium tetani*, prin eliberarea de toxine în torentul sangvin (tetanospasmina).



Tetanospasmina pătrunde la nivelul plăcilor motorii și apoi ascensionează centripet folosind transportul axonal retrograd, pentru a ajunge la nivel medular unde blochează activitatea interneuronilor inhibitorii spinali. Clinic, acest proces se traduce prin spasme musculare dureroase, de scurtă durată, la nivelul tuturor grupelor musculare, spontane sau declanșate de diverși stimuli (sunete, atingere). Pe lângă aceste contracții involuntare intermitente, apare și o hipertonie susținută, la nivelul musculaturii feței (risus sardonicus), maxilarelor (trismus), laringelui (laringospasm), musculaturii cervicale și abdominale. *Prevenția* se realizează prin imunizare cu imunoglobuline specifice după tarumatisme care provoacă plăgi.

### Neuroinfecții de etiologie parazitară

Parazitozele cerebrale sunt afecțiuni în general rare, care au incidență mult crescută la persoane imunodeprimite (de exemplu pacienți cu SIDA). Cele mai frecvente infecții parazitare care afectează sistemul nervos sunt cisticercoza și toxoplasmoza. Echinococoza (chistul hidatic cerebral), infecția cu amoeba *Naegleria fowleri* și altele sunt mult mai rare și nu fac subiectul acestui manual.

**Neurocisticercoza** este parazitoza cerebrală cea mai frecventă și apare în urma ingestiei de carne de porc infestată cu ouă de *Taenia solium*. Infecția este rară în Europa și S.U.A., fiind endemică în America Centrală și de Sud și în anumite regiuni din Asia. Mulți pacienți infectați sunt asimptomatici. Atunci când apar, manifestările clinice constau în crize epileptice, generalizate sau parțiale, cefalee de tip migrenos, tulburări de comportament<sup>288</sup>. Uneori neurocisticercoza se complică cu hidrocefalie, sindrom de hipertensiune intracraniană, pareze de oculomotricitate sau chiar accidente vasculare ischemice sau hemoragice. *Diagnosticul* presupune evidențierea cisticercilor și a edemului perilezional prin TC sau IRM cerebrală (imagini rotunde, de mici dimensiuni, hipodense la TC și hipointense în secvența T1 la IRM, eventual cu calcificări), LCR cu pleiocitoză mononucleară, hiperproteinorahie, glicorahie normală, IgG crescute și uneori benzi oligoclonale, leucocitoză cu eozinofilie și ELISA cu titruri crescute de anticorpi în LCR. *Tratamentul* medicamentos se face cu praziquantel sau albendazol, fiind precedat de o cură scurtă (4 zile) de dexametazonă. Ad-

<sup>288</sup> Garg, 1998.



ministrarea de manitol poate fi necesară în caz de edem cerebral și în cazul apariției crizelor epileptice se administrează anticonvulsivante (carbamazepină, fenitoină). Tratamentul chirurgical poate fi necesar pentru hidrocefalie, acumularea de chiste în spațiul subarahnoidian sau extirpare de focar epileptic. În majoritatea cazurilor, prognosticul este favorabil.

**Toxoplasmoza** este produsă de infecția cu protozoarul *Toxoplasma gondii*, a cărei gazdă obișnuită este pisica, dar poate fi purtată și transmisă de un număr mare de mamifere. Toxoplasmoza este în general o afecțiune autolimitată, fiind periculoasă numai pentru imunodeprimați și pentru feții ale căror mame sunt infectate. Infecția se produce la om prin ingestia de chiste. În cazurile rare, când afectează sistemul nervos, poate determina *meningoencefalită* sau *leziuni cerebrale focale*. Infecția este de obicei multisistemică, cu determinări oculare, cardiace și hepatice. Manifestările neurologice depind de localizarea leziunilor, diagnosticul se bazează pe imagieria cerebrală (IRM cerebrală cu gadoliniu este metoda de elecție) și pe identificarea serologică a unui titru crescut de anticorpi anti-toxoplasma. De obicei apare eozinofilia, care are însă un caracter nespecific. Tratamentul este de obicei eficient și constă în administrarea de pirimetamină sau sulfadiazină pentru 4-6 săptămâni.

### Neuroinfecții prionice

Bolile prionice sau encefalopatiile spongiforme transmisibile, afectează atât oamenii, cât și animalele și sunt produse de prioni, particule infecțioase care reprezintă proteine modificate<sup>289</sup>. Din familia acestor boli fac parte, în patologia umană, boala Creutzfeldt-Jakob, boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker, boala Kuru, insomnia fatală familială și insomnia fatală sporadică, iar în patologia veterinară encefalopatia spongiformă bovină (boala vacii nebune), ovină (scrapie<sup>290</sup>), felină și a altor mamifere (nurci, căprioare, elani). Bolile prionice au o perioadă de incubație foarte lungă însă, din momentul în care debutează simptomatologia, devin rapid pro-

<sup>289</sup> Descrise de către medicul american Stanley B. Prusiner în 1982, care pentru această descoperire a primit premiul Nobel pentru medicină în 1997. Denumire de „prion” vine de la particula proteinacee infecțioasă.

<sup>290</sup> Boala a fost denumită „scrapie” („frecătură” în engleză) de la tendința oilor afectate de a se sprijini permanent de gardul tarcului, din cauza ataxiei de care suferă.



gresive și evoluează inexorabil către deces. Aceste afecțiuni mai au o trăsătură care le face unice: se pot transmite infecțios, se pot moșteni și pot apărea sporadic, în egală măsură.

Din punct de vedere **anatomopatologic**, bolile prionice afectează substanța cenușie a sistemului nervos central, determinând moarte celulară masivă, glioză cicatriceală și vacuolație neuronală cu aspect asemănător unui burete, de unde provine și numele de „encefalopatii spongiforme“. La nivel cerebral se identifică și numeroase plăci de amiloid, asemănătoare cu cele din boala Alzheimer.

**Patogeneza.** Proteina prionică normală ( $PrP^C$ ) este ubicuitară, fiind exprimată în cantități crescute la nivelul membranelor neuronale. Funcția sa este încă necunoscută; este posibil să participe la transportul sau metabolismul cuprului. Proteina prionică modificată ( $PrP^{Sc}$ ) apare printr-o schimbare a structurii cuaternare a  $PrP^C$  și are proprietatea ca atunci când pătrunde în celule sănătoase să determine conversia  $PrP$  rezidente în  $PrP^{Sc}$ , declanșând astfel un cerc vicios al infecției care se perpetuează fără oprire. Bolile prionice se transmit natural pe care orală sau transcutană, dar se pot transmite și prin transfuzii de sânge sau folosirea de instrumentar chirurgical infectat. Primul sediu al replicării prionice îl reprezintă organele limfoide periferice (splină, ganglioni limfatici). Pot ajunge în sistemul nervos central prin diseminare hematogenă și penetrarea BHE sau centripet prin ascensiune axonală de-a lungul nervului vag.

**Boala Creutzfeldt-Jakob** este cea mai frecventă dintre bolile prionice umane și recunoaște *forma sporadică*, *forma familială* (moștenită) și *forma infecțioasă* (*iatrogenică* și *forma variantă* – provocată de ingestia de carne de vacă bolnavă de encefalopatie spongiformă bovină).

*Clinic*, afecțiunea debutează cu tulburare cognitivă rapid progresivă, asociată cu mioclonii. Alte simptome sunt sindromul cerebelos, cu ataxie, hipotonie și tulburare de echilibru, tulburare de comportament, sindrom piramidal și extrapiramidal, mutism akinetic. Înregistrarea *electroencefalografică* evidențiază un traseu specific, cu paroxisme periodice sub formă de unde ascuțite sau vârfuri pe un fond de unde lente. IRM cerebrală evidențiază hiperintensități tipice în secvența FLAIR la nivelul cortexului, ganglionilor bazali și talamusului. Un semn patognomonic este considerat semnul „crosei de hochei“ dat de hiperintensitate la nivelul putamenului și capului nucleului caudat. LCR este normal din punct de vedere biochimic și al celularității însă conține niveluri



crescute ale proteinei 14-3-3 (dozarea are sensibilitate și specificitate peste 90%). Dacă diagnosticul nu este clar după investigațiile neinvazive, se poate efectua biopsie cerebrală.

**Tratament și prognostic.** Pentru bolile prionice nu există tratament eficient în momentul actual. Evoluția de la debut până la deces durează în medie 8 luni pentru forma sporadică, 14 luni pentru forma variantă și 26 de luni pentru forma familială. Afecțiunea sporadică are un maximum de incidență după vârsta de 60 de ani, cea familială între 45 și 50 de ani, iar cea variantă între 25 și 30 de ani.



---

# STAREA DE CONȘTIENȚĂ, SOMNUL ȘI ALTERĂRILE ACESTORA

**C**onștiența reprezintă capacitatea individului aflat în stare vigیلă de a-și realiza propria existență și pe cea a mediului înconjurător și de a avea o percepție și reactivitate adecvate. Conștiența este un proces activ cu multiple componente, printre care atenția, memoria, motivația, gândirea abstractă și realizarea de acțiuni cu diferite scopuri.

Este important să diferențiem de la bun început conștiența de *cunoștință*, respectiv *conștiință*. Astfel, *cunoștința* se referă la cunoaștere, cunoștințele unui individ însemnând totalitatea informațiilor pe care le are cineva într-un anumit domeniu<sup>291</sup>. *Conștiința* este, în schimb, o funcție complexă a individului uman, care implică norme valorice în baza cărora își modulează comportamentul<sup>292</sup>.

În fiziologia sistemului nervos, se descriu două proprietăți importante ale conștienței: 1) **nivelul stării de conștiență**, care estimează *cantitativ* percepția, reactivitatea și statusul vigilenței („alertness“, „arousal“ în limba engleză) și 2) **conținutul stării de**

---

<sup>291</sup> Cu toate acestea, dictionarul explicativ al limbii române acceptă în limbajul comun drept corectă sintagma „a-și pierde cunoștința = a nu mai ști de sine“, ceea ce se referă de fapt la pierderea stării de conștiență. În limbajul neurologic de specialitate este de neacceptat folosirea acestei formule, din cauza confuziei termenilor.

<sup>292</sup> Din nou, sensurile din limba română sunt mai largi și mai vagi decât în vocabularul neurologic specializat. Astfel, același dictionar explicativ al limbii române enunță mai multe sensuri pentru „conștiință“, și anume „1. cunoaștere intuitivă sau reflexivă pe care o are fiecare despre propria existență și despre lucrurile din jurul său; 2. faptul de a-și da seama, înțelegere; 3. sentiment al responsabilitate morală față de propria conduită etc.“. În tot cazul, diferențierea termenilor în limbajul de specialitate nu ne aparține, este general acceptată și a fost necesară pentru precizia științifică a conceptelor.



conștiență, care estimează *calitativ* percepția și reactivitatea („awareness“ în limba engleză). Studiile morfologice și neurofiziologice au arătat că nivelul stării de conștiență este influențat în mod determinant de către sistemul reticulat ascendent activator (SRAA), care face parte din *formațiunea reticulată*<sup>293</sup> de la nivelul trunchiului cerebral. **SRAA** este compus din nucleii la nivelul formațiunii reticulate, ai căror axoni se proiectează la nivelul cortexului cerebral (căi reticulocorticale), cu sau fără stație talamică, și care au rol tonic, stimulator în activitatea neuronilor corticali. SRAA este alcătuit din grupuri neuronale care folosesc trei neurotransmițători diferiți, și anume:

- **acetilcolina**; acești neuroni au pericarionii la nivelul formațiunii reticulate, axonii lor fac sinapsă cu nucleii intralaminari talamici, ai căror axoni se proiectează difuz la nivelul întregii scoarțe cerebrale; în funcție de frecvența impulsurilor transmise pe aceste căi, variază nivelul atenției, percepției și stării vigile;
- **noradrenalina**; 90% dintre neuronii noradrenergici ai trunchiului cerebral (50% dintre neuronii noradrenergici ai encefalului) se găsesc în *locus ceruleus* (situat în partea dorsală a punții, în materia cenușie periapeductală); axonii acestora se proiectează direct la nivelul cortexului cerebral, menținând vigilența și răspunsul la stimulii din mediul înconjurător, dar și la nivelul cerebelului, altor nucleii ai trunchiului cerebral și măduvei spinării;
- **serotonina** este sintetizată și eliberată de către nucleii rafeului, situați median la nivelul bulbului, punții și mezencefalului; axonii celor de la nivelul punții și mezencefalului se proiectează pe întregul cortex cerebral și au rol în menținerea stării de conștiență; în timp, proiecțiile celor bulbari sunt descendente, către măduva spinării.

<sup>293</sup> La nivelul trunchiului cerebral, pe lângă tracturile ascendente, descendente și fibrele de conexiune, se găsesc pericarioni. Aceștia sunt grupați în număr mare la nivelul nucleilor cu diferite funcții (nucleii ai nervilor cranieni sau cu funcții independente – cum ar fi nucleul roșu mezencefalic) și sunt aparent „împrăstiați“ la nivelul formațiunii reticulate. Formațiunea reticulată se întinde de-a lungul întregului trunchi cerebral, de la mezencefalul superior până la regiunea inferioară a bulbului rahidian și are conexiuni cu talamusul, cortexul cerebral, hipotalamusul, sistemul limbic, nucleii trunchiului cerebral și măduva spinării. Până în prezent s-a dovedit că formațiunea reticulată este implicată în reglarea nivelului stării de conștiență, a tonusului muscular, a respirației și sistemului cardiovascular și a răspunsului motor la diferiți stimuli din mediu.



Activitatea acestor sisteme fundamentale de neurotransmițători este la rândul lor controlată prin aferențe excitatorii (glutamatergice) și inhibitorii (GABA-ergice)<sup>294</sup>.

Având în vedere localizarea nucleilor SRAA și rolul esențial al acestora în menținerea stării de conștiență, este ușor de înțeles de ce secționarea nevraxului la animalul de laborator la nivel mezencefalic duce la pierderea stării de conștiență. De asemenea, în cazul pacienților cu leziuni patologice la nivelul formațiunii reticulate sau ale conexiunilor acesteia cu cortexul cerebral, se instalează starea de comă. Deoarece formațiunea reticulată este răspunzătoare și de modularea și transmiterea semnalelor senzitive și senzoriale către cortex, o persoană în comă nu se veghează ca urmare a unei astfel de stimulări.

**Somnul** alternează cu starea de veghe pe perioada a 24 de ore, alcătuind ritmul circadian. Somnul este o stare fiziologică de abolire tranzitorie a conștienței, al cărui rol nu este pe deplin cunoscut. Teoriile curente aduc argumente că în timpul somnului se realizează refacerea rezervelor energetice și metabolice ale organismului și se reorganizează informațiile achiziționate pe parcursul perioadei de veghe, cu consolidarea memoriei (selectarea proceselor care vor fi memorate, cu „ștergerea” celorlalte).

*Structura somnului* este compusă din somn REM (rapid eye movements), în care apar mișcări rapide la nivelul globilor oculari, și somn non-REM, care are patru stadii (de la I la IV), definite prin caractere electroencefalografice distincte ale activității cerebrale. În fapt, pentru caracterizarea și studiul stadiilor somnului nu este suficientă înregistrarea electroencefalografică obișnuită, ci se utilizează o tehnică mai complexă, denumită *polisomnografie*<sup>295</sup>.

Somnul are o arhitectură compusă din cicluri de somn, acestea reprezentând o trecere succesivă dintr-un stadiu de somn în altul. Stadiile I și II sunt superficiale, stadiile III și IV sunt profunde, iar în timpul somnului REM au loc majoritatea viselor. Astfel de cicluri ale somnului durează în medie 90-100 de minute și există 4-5 cicluri de somn pe noapte, însă fiecare individ are o arhitectură a somnului unică, să spunem așa cum are dermatoglife unice. În timpul somnului REM se produce o activare maximă a circuitelor colinergice (similară celei din starea de veghe), și aceasta determină blocarea

<sup>294</sup> Rouhani et al, 1998.

<sup>295</sup> Polisomnografia se realizează prin înregistrarea simultană a electroencefalogramii, electrooculogramii, electromiogramii, la acestea putându-se adăuga, în funcție de scopul investigației, pulsoximetru, înregistrare video și altele.



undelor lente pe traseul electroencefalografic. Practic se poate afirma că în timpul somnului REM cortexul cerebral este activat dar în egală măsură „decuplat” de aferențele senzitivo-senzoriale, cât și de eferențele cortico-spinale. În tabelul 24 sunt prezentate caracteristicile generale ale stadiilor somnului, evidențiate prin polisomnografie.

**Tabelul 24.** Caracteristicile stadiilor de somn și a stării de veghe, evidențiate prin înregistrare polisomnografică. Stadiile I-IV aparțin somnului non-REM. Tabelul este modificat după Berger, 1992

Stadiul de somn	Electroencefalograma	Electrooculograma	Electromiograma
Stare de veghe	Undele $\alpha$ predomină ca ritm de fond (frecvență 8-13 Hz), predominant în regiunile posterioare (parieto-occipitale), undele $\beta$ (frecvență > 13 Hz) pot fi prezente în regiunile anterioare (frontale)	Clipit și sacade oculare	Tonus muscular crescut, mișcări variate, activitate motorie normală
Stadiul I (în medie 5% din timpul de somn, adormirea)	Se atenuează ritmul de fond, crește activitatea de tip $\theta$ (frecvență 2-7 Hz), apar unde ascuțite	Mișcări lente ale globilor oculari (< 0,5 Hz)	Ușoară scădere a tonusului muscular
Stadiul II (somn superficial, în medie 45% din timpul de somn)	Undele $\theta$ predomină, apar fusurile de somn, complexe K, undele lamboide și undele V (vertex)	Fără mișcări oculare	Scădere în continuare a tonusului muscular
Stadiul III (somn profund, în medie stadiul III și IV ocupă 25% din timpul de somn)	Apar unde $\delta$ (frecvență 0,5-2 Hz) de amplitudine mare, mai puțin de 50% activitate $\delta$ , persistă fusurile de somn	Fără mișcări oculare	Scădere în continuare a tonusului muscular
Stadiul IV (somn profund, în medie stadiul III și IV ocupă 25% din timpul de somn)	Unde $\delta$ de amplitudine mare în grupuri, peste 50% activitate $\delta$	Fără mișcări oculare	Scădere în continuare a tonusului muscular
Somn REM (în medie 25% din timpul de somn)	Activitate de tip $\theta$ , regulată, „în dinți de fierăstrău”, unde cu amplitudine redusă	Mișcări oculare conjugate, rapide (REM)	Tonus muscular minim, tahicardie

Bazele fiziopatologice ale comei și fiziologia somnului au multe elemente în comun. Astfel, așa cum în comă redobândirea stării de



conștientă nu poate fi produsă prin stimulare senzitivă sau senzorială, pe măsură ce stadiile de somn devin mai profunde, trezirea necesită o stimulare externă mai intensă. În timp ce în comă SRAA este lezat, cu întreruperea conexiunilor cu cortexul cerebral, în somn există scăderea activității SRAA, cu atât mai importantă cu cât stadiul de somn este mai profund.

**Patologia somnului** este variată, până în prezent descriindu-se peste 100 de asemenea afecțiuni, dintre care unele cu incidență semnificativă. Tulburările de somn se împart, din punct de vedere al etiologiei, în *primare* și *secundare* (determinate de către alte afecțiuni, cum sunt cele psihiatrice sau sistemice), iar din punct de vedere al duratei și calității somnului, în *insomnii* și *hipersomnii*.

*Insomnia* este cea mai frecventă tulburare de somn, afectând aproximativ o treime din populație și caracterizându-se prin dificultate de inducere a somnului, somn insuficient, întrerupt sau neodihnitor. Insomnia afectează semnificativ mai mult sexul feminin și incidența ei crește odată cu vârsta. Tipurile de insomnie sunt: *tranzitorie* (de la o noapte la câteva săptămâni), *intermitentă* (episoade de insomnie care apar la anumite intervale de timp) și *cronică* (se manifestă în majoritatea nopților și durează mai multe luni). Insomnia de tip tranzitor sau intermitent apare mai frecvent la indivizi care sunt supuși stresului, condițiilor de mediu extreme (temperaturi foarte ridicate sau coborâte, mediu cu zgomote etc.), schimbării fusului orar (sindrom de „jet lag“), efectelor adverse medicamentoase. Insomnia cronică este generată de un complex de factori, de obicei fiind urmarea unor afecțiuni sistemice sau psihice, cum ar fi depresia (cea mai frecventă cauză de insomnie cronică), insuficiența cardiacă, astmul bronșic și alte boli pulmonare, hipertiroidismul, artrita, boala Parkinson, dar survenind uneori după excesul îndelungat de substanțe stimulante cum sunt cafeina sau alcoolul. Insomnia tranzitorie și intermitentă nu necesită tratament cel mai adesea. Oricum, prescrierea inductoarelor de somn cu durată scurtă de acțiune pentru perioade limitate ameliorează somnul și, ca urmare, somnolența și tulburarea de concentrare de peste zi. Insomnia cronică pune mai întâi problema diagnosticului afecțiunii de bază care o determină. La tratamentul acesteia se pot adăuga hipnotice, tratamentul cronic cu hipnotice însoțindu-se însă adesea de efecte adverse și trebuind evitat de fiecare dată când este posibil.

*Boala mișcărilor periodice ale membrilor* este o afecțiune primară a somnului și se caracterizează prin mișcări ritmice,



stereotipe, la nivelul halucelui, gleznei sau genunchiului, mai lente decât miocloniile (durată de 1-5 secunde), care revin la intervale de 30-40 de secunde, și se produc în timpul somnului non-REM, în primele ore de la adormire. Aceste mișcări corespund cu descărcări pe traseul electromiografic, care se însoțesc și de accelerarea traseului electroencefalografic, cu superficializarea somnului, ceea ce oferă o explicație pentru acuzele pacienților legate de insomnie sau somn neodihnit.

*Tulburarea comportamentală a somnului REM* face parte dintre parasomniile<sup>296</sup> și se caracterizează prin lipsa scăderii fiziologice a tonusului muscular în timpul somnului REM, asociată clinic cu apariția coșmarelor, strigătelor și mișcărilor violente în somn. Fiziopatologia afecțiunii este încă necunoscută, însă beneficiază de tratament eficace (Clonazepam, 0,5 mg zilnic). Afecțiunea este mai frecventă la sexul masculin și incidența crește odată cu vârsta. În plus, se asociază frecvent cu variate afecțiuni neurologice, corelația având o semnificație majoră pentru atrofia multisistemică și boala Parkinson.

*Narcolepsia* face parte tot dintre afecțiunile primare ale somnului, cu o prevalență de aproximativ 50 la 100.000 de locuitori în Europa<sup>297</sup>. Simptomul principal este somnolența diurnă accentuată, cu episoade scurte de somn care survin brusc și nu pot fi controlate. Acestea se însoțesc semiologic, adesea cu episoade bruște de pierdere a tonusului muscular, declanșate de emoții (furie, râs etc.), fără pierderea stării de conștiență, care definesc *cataplexia*<sup>298</sup>. Cataplexia nu se asociază nici unei alte afecțiuni, având astfel un rol extrem de important pentru diagnostic. Pe lângă aceste două simptome, în cadrul sindromului narcoleptic se mai regăsesc *paralizia de somn* (imposibilitatea de a vorbi sau de a se mișca la trezirea din somn, cu durată de secunde până la minute) și *halucinațiile hipnagogice* (halucinații vizuale sau auditive la adormire). Prezența anumitor antigene HLA (DR2, DQB1\*0602) cât și absența hipocretinei-1 (orexinei A) în lichidul cefalorahidian<sup>299</sup>

<sup>296</sup> Parasomniile sunt tulburări strict ale somnului (nu dau simptome în timpul stării de veghe) care se caracterizează prin deficit de trezire, trezire incompletă sau tranziție patologică între stadiile de somn. Acestea cuprind: mersul în somn (somnambulismul), bruxismul (scrâșnirea dinților în somn), enurezisul, somnilocvia (vorbitul în somn), coșmarurile, tulburarea comportamentală asociată somnului REM (presurtată RBD în limba engleză), confuzia la trezire („betia“ la trezire), miocloniile nocturne.

<sup>297</sup> Conform studiului lui Ohayon et al, 2002.

<sup>298</sup> Narcolepsia a fost descrisă pentru prima oară în 1880 de către medicul francez Jean Baptiste Edouard Gelineau.

<sup>299</sup> În cazul majorității pacienților cu narcolepsie are loc o pierdere celulară importantă la nivelul hipotalamsului, cu reducerea cu peste 90% a numărului de neuroni care exprimă hipocretină (Thannickal et al, 2000).



pot orienta diagnosticul. Testul de latență a somnului multiplu este de asemenea util<sup>300</sup>. Din punct de vedere terapeutic, pentru prevenirea atacurilor de somn diurn sunt utile derivate de amfetamine și modafinilul. Antidepresivele triciclice sau inhibitoarele de recaptare a serotoninei, datorită efectelor lor de suprimare a somnului REM, sunt folosite pentru tratamentul cataplexiei, paraliziei de somn și al halucinațiilor hipnagogice.

*Sindromul apneei obstructive de somn* se caracterizează prin alterarea ritmului respirator în timpul somnului și este mai frecventă la bărbați. Clinic, apar somnolența diurnă, pauze respiratorii în timpul somnului cu durată de minimum 10 secunde, sforăit, tulburare de concentrare, cefalee. Fiziopatologic, hipotonia din somnul non-REM și atonia din somnul REM, împreună cu o rezistență crescută la nivelul căilor aeriene generată de diferite particularități anatomice, duc la colapsul musculaturii faringiene și oprirea respirației. Pentru reluarea acesteia este necesară o scurtă trezire, repetarea acestui ciclu ducând la treziri frecvente, alterarea structurii somnului și simptomele clinice. Tratamentul formelor moderate și severe presupune administrarea de presiune aeriană pozitivă continuă nazală sau prin traheostomă. Formele severe netratate de apnee obstructivă de somn se asociază cu rate semnificativ crescute ale mortalității.

**Alterările patologice ale stării de conștientă** pot fi rezultatul unor leziuni la nivelul sistemului nervos sau unor tulburări metabolice determinate de afecțiuni sistemice. Starea de conștientă este evaluată clinic prin testarea capacității pacientului de a răspunde la stimuli senzitivo-senzoriali. Dacă această capacitate este diminuată, vorbim de o alterare a stării de conștientă. Diminuarea se poate produce în sensul afectării nivelului conștientei, conținutului conștientei sau a amândurora.

*Confuzia* afectează conținutul conștientei, pacientul având astfel tulburare de atenție și concentrare, de orientare temporo-spațială, de memorie și/sau percepție (nu recunoaște anumite locuri, persoane, nume etc.). Pacientul confuz nu este coerent în gândire și în acțiuni. Confuzia este un sindrom și nu o boală, iar etiologia sindroamelor confuzionale este variată, incluzând intoxicații, boli sistemice (boli pulmonare cu hipoxie, insuficiență hepatică sau

<sup>300</sup> Se urmărește latența până la adormire și apariția somnului REM pentru mai multe episoade de somn de zi. Dacă pentru o persoană normală latența de adormire este de 10-20 de minute, pentru narcoleptici este redusă la sub 5 minute, cu apariția rapidă a somnului REM.



renală, dezechilibre electrolitice, infecții, deficite nutriționale cu hipovitaminoze), boli psihiatrice. Și leziunile focale neurologice pot determina un sindrom confuzional. Exemple în acest sens sunt hematoamele subdurale, accidentele vasculare cerebrale, tumorile cerebrale, encefalitele și meningitele. *Delirium*<sup>301</sup> este un sindrom confuzional specific, cu variate simptome cognitive și comportamentale, cu debut acut (instalare în ore sau zile), caracterizat de tulburare de atenție și de percepție, cu halucinații vizuale, agitație, tulburări vegetative și fluctuații de intensitate a simptomelor (agravare seara). Cele mai frecvente cauze de ale deliriumului sunt tulburările metabolice, intoxicațiile, sindroamele febrile de diferite etiologii, deshidratarea severă, epilepsia. Adesea, deliriumul apare după intervențiile chirurgicale (de exemplu pentru fracturile de col femural), mai frecvent la vârstnici. Este de reținut că deliriumul (spre deosebire de delir) se caracterizează prin leziuni organice, cu caracter difuz, la nivelul cortexului cerebral.

**Notă clinică.** *Delirium tremens* apare în urma întreruperii consumului la alcoolici, fiind potențial fatal. Apare la 24-72 de ore de la întreruperea ingestiei de alcool și se caracterizează prin confuzie, halucinații (vizuale, auditive, olfactive), agitație severă, greață și vărsături, alterarea ritmului somn-veghe, delir, crize epileptice, tulburări vegetative (tahicardie, hipertensiune, hipertermie, midriază, tahipnee, uneori colaps cardiovascular). Atitudinea terapeutică în urgență constă în oxigenoterapie, monitorizare cardiovasculară, administrare de glucoză cu tiamină<sup>302</sup>, sedare cu benzo-diazepine și tratamentul crizelor epileptice dacă acestea apar.

*Somnolența* sau *letargia* reflectă o afectare a nivelului stării de conștiență, prin reducerea mișcărilor spontane, bradipsihie, lentoare în executarea comenzilor. Pacienții letargici pot redobândi un nivel normal al stării de conștiență în urma unei stimulări sonore sau nociceptive, dar revin la starea inițială în scurt timp după stimulare. Pacienții care nu pot atinge un nivel normal al stării de conștiență în urma stimulării suferă de *obnubilare*, iar aceia care rămân în permanență într-un status asemănător cu somnul, cu

<sup>301</sup> Delirul („delusion” în engleză), spre deosebire de delirium, presupune normalitatea stării de conștiență. Delirul reprezintă un proces de gândire care este fondat pe o convingere falsă, susținută la rândul ei de o percepție falsă a realității. Delirul este un simptom întâlnit în psihoze, frecvent în schizofrenie.

<sup>302</sup> Glucoza administrată fără tiamină poate agrava starea pacienților prin accentuarea tulburării metabolice cerebrale.



excepția unor mișcări automate, deschiderii ochilor la stimulare viguroasă și vorbirii neinteligibile, sunt în stare de *stupor*.

*Coma*<sup>303</sup> reflectă o alterare profundă a stării de conștiență, în care pacientul nu răspunde la stimulii din mediul înconjurător. Coma se produce prin lezarea SRAA, a căilor de proiecție reticulo-corticale sau a ariilor corticale întinse la nivelul cărora acestea se proiectează. Pierderea stării de conștiență poate avea drept cauză leziuni structurale sau deficite metabolice<sup>304</sup>. Coma poate surveni astfel prin leziuni la nivel mezencefalic/pontin superior sau prin leziuni extensive biemisferice dar și prin tulburări metabolice, toxice sau endocrine (hipoxie, hipercapnie, hipoglicemie, hiperglicemie, hiponatremie, hipernatremie, hipotiroidism, insuficiență suprarenală, insuficiență hepatică, insuficiență renală, septicemie, stare postcritică, intoxicații medicamentoase sau droguri).

Deși nu există o scală unanim acceptată pentru stadializarea și anticiparea prognosticului comelor în general, cea mai folosită este *scala Glasgow*, care urmărește răspunsul ocular, verbal și motor la stimulii externi. Pe această scală, scorul maxim este de 15, acesta reflectând păstrarea intactă a stării de conștiență, și nivelul minim este de 3, acesta fiind echivalent cu o comă profundă în clasificarea mai veche a lui Fischgold și Mathis, în care reactivitatea la stimulii externi este complet abolită. Un scor de 8 sau mai mic pe scala Glasgow semnifică stare de comă. Tabelul 25 prezintă sistemul de acordare a scorului în sistemul acestei scale. Întotdeauna trebuie menționat scorul împărțit în domenii de reactivitate (de exemplu GCS = 7, O2M4V1), pentru a oferi maximum de informații. În tabelul 26 sunt prezentate scorurile obișnuite obținute prin scala Glasgow pentru diferite sindroame în care starea de conștiență este alterată.

În evaluarea pacienților comatoși, pe lângă scala Glasgow, este extrem de importantă *explorarea funcțiilor trunchiului cerebral*, atât pentru localizarea leziunii, cât și pentru estimarea gravității stării pacienților. Astfel, se urmăresc diametrul pupilar și reactivitatea pupilară (reflexul fotomotor), poziția globilor oculari, reflexul cornean, reflexul vestibulo-ocular. Alterarea acestor reflexe certifică lezionarea trunchiului cerebral, indicând și nivelul leziunii (de exemplu leziune pontină în cazul absenței reflexului cornean).

Din punct de vedere al *funcțiilor motorii*, atât răspunsul motor (de la mișcări spontane la absența oricărui răspuns la stimulare

<sup>303</sup> Termenul provine de la grecescul „koma”, care înseamnă somn adânc.

<sup>304</sup> În general, pacienții cu encefalopatii metabolice își conservă reflexele de trunchi cerebral.



Tabelul 25. Scala Glasgow<sup>305</sup> (Glasgow coma scale)

<b>Deschiderea ochilor</b>	
Spontană	4
La comandă	3
La stimulare nociceptivă	2
Absentă	1
<b>Răspunsul verbal</b>	
Orientat, normal	5
Confuz, dezorientat	4
Cuvinte fără sens	3
Sunete neinteligibile	2
Absent	1
<b>Răspunsul motor</b>	
Mobilizează spontan membrele sau execută mișcări la comandă	6
Localizează stimularea nociceptivă (gest defensiv)	5
Retrage membrul în flexie (reflex de îndepărtare) la stimularea nociceptivă	4
Postură în flexie (decorticare)	3
Postură în extensie (decerebrare)	2
Absent	1

nociceptivă), cât și tonusul muscular și reflexele osteotendinoase aduc informații clinice prețioase pentru evaluare. Odată cu agravarea stării de comă, tonusul muscular scade, la fel și intensitatea răspunsului motor reflex. Apariția crizelor epileptice este întotdeauna un semn al afectării corticale.

Și *tipul alterării ritmului respirator* poate avea o valoare orientativă asupra etiologiei comei sau localizării leziunilor. Astfel, respirația de tip Cheyne-Stokes, cu perioade de apnee prelungită, însoțită uneori de mișcări automate de căscat, apare în leziunile biemisferice extinse, dar și în tulburări metabolice. Respirația profundă și rapidă, de tip Kussmaul, apare în leziunile ponto-mezencefalice și în acidoza metabolică. Respirația sacadată, superficială, cu tahipnee apare în unele come metabolice și toxice. Respirația superficială, complet neregulată, ataxică, cu perioade lungi de apnee, apare în leziunile bulbare și anunță iminența stopului respirator sau cardio-respirator.

Dintre sindroamele care intră în *diagnosticul diferențial* al stărilor comatoase, sunt de menționat sindromul locked-in, mutismul akinetic și starea vegetativă (tabelul 26).

*Sindromul locked-in* apare cel mai frecvent prin accidente vasculare la nivelul părții ventrale a punții și se caracterizează prin

<sup>305</sup> Elaborată de către Teasdale și Jennet în 1974, pentru evaluarea traumatismelor craniocerebrale.



Tabelul 26. Scorurile obișnuite pe scala Glasgow pentru diferite sindroame în care starea de conștiență este alterată

Sindromul	CGS-O	CGS-M	CGS-V	Observații
Sindrom confuzional	4	6	4	-
Delirium	4	5	4	-
Stupor	3	5	3	-
Comă	2	4	2	Sau mai puțin
Stare vegetativă	4	4	2	Sau mai puțin
Mutism akinetic	4	1	1	Sau mai puțin
Sindrom locked-in	4	2	1	Sau mai puțin

dezaferentarea cortexului cerebral, prin întreruperea căilor eferente. Astfel, sunt afectate căile corticonucleare și corticospinale bilateral, nucleii abducens, fibrele trigeminale și formațiunea reticulată paramediană pontină. Semiologic, pacienții prezintă tetraplegie, oculomotricitate abolită pe orizontală, absența reflexului cornean, tulburare de deglutiție, afonie. Sunt conservate în general sensibilitatea, ritmul respirator, starea de conștiență și oculomotricitatea pe verticală.

*Mutismul akinetic* apare prin leziuni bifrontale sau hidrocefalie și se caracterizează prin păstrarea stării de conștiență, cu imposibilitatea inițierii mișcărilor voluntare și a expresiei verbale, chiar în condițiile stimulării nociceptive. Trebuie diferențiat nu numai de stările comatoase, dar și de afecțiuni psihogene, paralizii periodice, sindromul Guillain-Barré sau miastenia gravis.

*Starea vegetativă* (statusul vegetativ persistent, sindromul apalic) apare prin leziuni extensive la nivelul emisferelor cerebrale bilateral, ceea ce duce la pierderea funcției corticale deși pacientul este vigیل, cu mișcări spontane ale globilor oculari, fixare de țintă și clipire la amenințare. De asemenea, la acești pacienți se menține ciclul somn-veghe. Postura este fie de decorticare, fie de decerebrare, cu mișcări spontane minime și fără țintă și mișcări automate (căscat, mișcări ale buzelor etc.). Limbajul este complet alterat, pacienții nu răspund la comenzi verbale și nu vorbesc. Ca dovadă a leziunilor corticale, nistagmusul optokinetic nu se produce. Adesea sunt prezente tulburări vegetative importante, cu incontinență, hiperhidroza, tahicardie, tahipnee. Automatismul mișcărilor respiratorii este păstrat și deglutiția este posibilă, dar din lipsa mișcărilor masticatorii eficiente pacienții sunt hrăniți prin sonde de intubație nazo-gastrică.

Starea vegetativă trebuie diferențiată și de *moartea cerebrală*, în care toate funcțiile cerebrale sunt abolite, dar pot persista răspunsuri motorii spinale, de obicei de retragere în flexie, însă



reflexele de trunchi cerebral sunt abolite și mișcările respiratorii automate încetează. Electroencefalograma înregistrează în acest caz traseu izoelectric, fără reacție la stimulare intensă senzorială. Criteriile clinice de moarte cerebrală sunt<sup>306</sup>: absența răspunsului motor la stimulare, absența răspunsului pupilar la lumină, pupile midriatice (4-6 mm) în poziție mediană, absența reflexelor corneene, absența răspunsului caloric, absența reflexelor faringiene și de tuse și absența declanșării automatismului respirator la o PaCO<sub>2</sub> de 60 mm Hg.

În evaluarea clinică a comei, medicului practician îi este necesar să stabilească dacă sunt sau nu prezente semnele neurologice de focar și dacă pacientul prezintă sindrom meningeal. În acest fel obține informații importante despre etiologia neurologică sau toxic-metabolică a comei. Tabelul 27 prezintă sistematizat etiologiile comelor, în funcție de aceste elemente semiologice. Diagnosticul etiologiei presupune mai departe teste de laborator, teste toxicologice, tomografie computerizată cerebrală, eventual puncție lombară.

Tabelul 27. Prezența semnelor neurologice de focar și a sindromului meningeal în comele de diferite etiologii

<b>Etiologie</b>	<b>Semne neurologice de focar</b>	<b>Sindrom meningeal</b>
Anoxia/hipoxia globală	-	-
Afecțiuni metabolice	-	-
Intoxicații	-	-
Hipertermie/hipotermie	-	-
Infecții sistemice/șoc septic	-	-
Boli endocrine (hipotiroidism, boala Adisson)	-	-
Epilepsie (postcritic)	- sau +	-
Hemoragie subarahnoidiană	-	+
Meningite	-	+
Encefalite	-	+
Hemoragie cerebrală (parenchimatoasă)	+	-
Accident vascular cerebral ischemic	+	-
Tumori cerebrale	+	-
Abcese cerebrale	+	- sau +

<sup>306</sup> După Wijdicks, 2000.



# BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P – Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 60: 387-392, 2003.
2. Aksamit AJ – Herpes Simplex Encephalitis in Adults and Older Children. *Curr Treat Options Neurol* 7: 145-50, 2005.
3. Barker FG, Ogilvy CS – Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg* 84: 405-414, 1996.
4. Becker PE, Kiener F – Eine neue X-chromosomale Muskel-Dystrophie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 193: 427-448, 1955.
5. Berger M – Handbuch des normalen und gestörten Schlafs. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1992.
6. Bernard C – Des phénomènes oculo-pupillaires produits par la section du nerf sympathique cervical: ils sont indépendants des phénomènes vasculaires calorifiques de la tête. *Comptes rendus de l'Académie des sciences, Paris*, 55: 381-388, 1862.
7. Bhidayasiri R – Dystonia: genetics and treatment update. *Neurologist* 12: 74-85, 2006.
8. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E – Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24: 197-211, 2003.
9. Brisman JL, Song JK, Newell DW – Cerebral aneurysms. *N Engl J Med* 355: 928-939, 2006.
10. Broca P – Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphemie (perte de la parole). *Bulletin Société Anatomique de Paris* 6:330-357, 1861.
11. Brown-Séguard CE – Recherches et expériences sur la physiologie de la moëlle épinière. *Thèse de Paris*, 1846.
12. Charcot J – Histology of multiple sclerosis. *Go; Hop.*, Paris, 554-558, 1868.
13. Darwin CR – The descent of man and selection in relation to sex. New York, Hurst, 101-102, 1874.
14. Dejerine JJ, Roussy G – Le syndrome thalamique. *Revue neurologique, Paris*, 14: 521-532, 1906.
15. Dix MR – Modern tests of vestibular function, with special reference to their value in clinical practice. *Br Med J* 3: 317-329, 1969.
16. Domingues RB, Lakeman FD, Mayo MS, Whitley RJ – Application of competitive PCR to cerebrospinal fluid samples from patients with herpes simplex encephalitis. *J Clin Microbiol* 36: 2229-34, 1998.
17. Duchenne GBA – Recherches sur la paralysie musculaire pseudo-hypertrophique, ou paralysie myo-sclérosique. *Arch Gén Méd*, 6 ser, 11:5-25, 179-209, 305-321, 421-443, 552-588, 1868.
18. Durand-Fardel M – Traite du Remolissement du Cerveaux. Paris, Bailliere, 1843.
19. Ehtisham A, Stern BJ – Cerebral venous thrombosis: a review. *Neurologist* 12: 32-38, 2006.
20. Fischgold H, Mathis P – Obnubilations, comas et stupeurs. Etudes Electroencephalographiques. Paris, Masson et Cie, 1959.
21. Fulgham JR, Ingall TJ, Stead LG, Cloft HJ, Wijdicks EFM, Flemming KD – Management of acute ischemic stroke. *Mayo Clin Proc* 79: 1459-1469, 2004.
22. Garg RK – Neurocysticercosis. *Postgrad Med J* 74: 321-326, 1998.
23. George JM – The synucleins. *Genome Biol* 3: reviews3002.1-3002.6, 2002.
24. Hartmann A, Rundedek T, Mast H, Paick MC, Boden-Albala B, Mohr JP, Sacco RL – Mortality and causes of death after first ischemic stroke (The Northern Manhattan Stroke Study). *Neurology* 57: 2000-2005, 2001.



25. Hauser SL – Multiple sclerosis: tip of the iceberg? *Ann Neurol* 59:11A-12A, 2006.
26. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A – Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 7:365-368, 2001.
27. Horner JF – Über eine Form von Ptosis. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, Stuttgart, 7: 193-198, 1869.
28. Hughes R, Brainin M, Gilhus NE – European Handbook of Neurological Management. *Blackwell Publishing*, 2006.
29. Hunt WE, Hess RM – Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 28: 14-20, 1968.
30. Huntington G – On chorea. *Med Surg Rep* 26:317-321, 1872.
31. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/en/>.
32. <http://www.ilae-epilepsy.org>
33. <http://www.strokecenter.org>
34. <http://www.who.int/tb/surveillanceworkshop>
35. Inagawa T – What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? *Surg Neurol* 47: 47-52, 1997.
36. Ionescu-Tîrgoviște C, Prună S, Băjenaru O, Cheța D, Mincu I – The perception threshold to an electric stimulus deeply applied in the lower limbs in normal and diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 3: 249-256, 1987.
37. Jackson JH – Unilateral epileptiform seizures, attended by temporary defect of sight. *Medical Times and Gazette*, London, 1: 588-589, 1863.
38. Jolly F – Ueber Myasthenia Gravis pseudoparalytica. *Berl Klin Wochenschr* 32: 1-7, 1895.
39. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cecillion M, Marechal E, Maciazek J, Vayssiere C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier-Lasserre E – Notch3 mutations in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), a mendelian condition causing stroke and vascular dementia. *Ann NY Acad Sci* 826: 213-217, 1997.
40. Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, Koch B, Biniek R, Schlafer J, Milkereit E, Willmes K, Schiefer J – Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke*. 35:2820-2825, 2004.
41. Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, Theilmann J, Telenius H, Zeisler J, Squitieri F, Lin B, Bassett A, Almqvist E, Bird TD, Hayden MR – A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med* 330: 1401-61994, 1994.
42. Kurtzke JF – Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33: 1444-1452, 1983.
43. Landi G – Clinical diagnosis of transient ischaemic attacks. *Lancet* 339: 402-405, 1992.
44. Leturcq F, Kaplan JC – Molecular bases of dystrophinopathies. *J Soc Biol* 199: 5-11, 2005.
45. Lindstrom JM, Seybold ME., Lennon VA., Whittingham S, Duane DD – Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 26:1054-1059, 1976.
46. Lipton RB, Ottman R, Ehrenberg BL, Hauser WA – Comorbidity of migraine: the connection between migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44:28-32.
47. Loes DJ, Smoker WR, Biller J, Cornell SH – Nontraumatic lobar intracerebral hemorrhage: CT/angiographic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 8:1027-1030, 1987.
48. Louis ED – Essential tremor. *Lancet Neurol* 4: 100-110, 2005.
49. Louis ED., Ottman R, Hauser WA – How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord* 13: 5-10, 1998.
50. Lutsep HL – MATCH results: implications for the internist. *Am J Med* 119: 526.e1-e7, 2006.



51. Luys JB – Recherches sur le système cérébro-spinal, sa structure, ses fonctions et ses maladies. Paris: Baillière, 1865.
52. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ – Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke* 36: 2024-2026, 2005.
53. Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, Hufnagel A – Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:376-80, 2000.
54. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T – Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 352:777-785, 2005.
55. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS – Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 50:121-127, 2001.
56. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M – Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 4:281-8, 2005.
57. Nadkarni S, Lajoie J, Devinsky O – Current treatments of epilepsy. *Neurology* 64: S2-S11, 2005.
58. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG – Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343: 938-952, 2000.
59. Nutt JG, Wooten GF – Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 353: 1021-1027, 2005.
60. Ohayon MM, Priest RG, Zully J, Smirne S, Paiva T – Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 58: 1826-1833, 2002.
61. Oppenheim H – Ueber eigenenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia Musculorum Deformans). *Neurol Centralbl* 30:1090, 1911.
62. Osserman KE – Myasthenia gravis. New York NY, Grune and Stratton, 1958.
63. Palhagen S, Heinson E, Hagglund J, Kauqesaar T, Maki-Ikola O, Palm R., Swedish Parkinson Study Group – Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology* 66: 1200-1206, 2006.
64. Parkinson J – An Essay on the Shaking Palsy. London: Whittingham & Rowland, 1817.
65. Penfield W, Rasmussen T – The cerebral cortex of man. McMillan, New York, 1950.
66. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS – Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 58: 840-846, 2005.
67. Popescu BO, Popescu LM – Neuronal apoptosis triggered by anti-Fas (CD95, APO-1) antibody is enhanced by dexamethasone. *J Med Biochem* 4: 1-14, 2000.
68. Popescu BO, Oprică M, Sajin M, Stanciu CL, Băjenaru O, Predescu A, Vidulescu C, Popescu LM – Dantrolene protects neurons against kainic acid induced apoptosis in vitro and in vivo. *J Cell Mol Med* 6:555-569, 2002.
69. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L – New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13: 227-31, 1983.
70. Pott P – Observations on the Nature and Consequences of Wounds and Contusions of the Head, Fractures of the Skull, Concussions of the Brain. London, Hitch & Lowes, 1760.
71. Prusiner SB – Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216: 136-144, 1982.



72. Quinette P, Guillery-Girard B, Dayan J, de la Sayette V, Marquis S, Viader F, Desgranges B, Eustache F – What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. *Brain* 129: 1640-1658, 2006.
73. Rieckmann P, Smith KJ – Multiple sclerosis: more than inflammation and demyelination. *Trends Neurosci* 24: 435-437, 2001.
74. Rouhani S, Dall'Ava-Santucci J, Bajenaru O, Emmanouilidis E, Tran G, Manicom R, Dinh-Xuan AT, Poenaru S – Effects of muscimol or homotaurine on sleep-wake states in alcohol-dependent rats during withdrawal. *Pharmacol Biochem Behav* 59: 955-60, 1998.
75. Sacco RL, Sivenius J, Diener HC – Efficacy of aspirin plus extended-release dipyridamole in preventing recurrent stroke in high-risk populations. *Arch Neurol* 62: 403-408, 2005.
76. Sgarbură O, Popescu BO, Băjenaru O – Neurologia bazată pe dovezi – Evaluarea studiilor privind diagnosticul. *Rev Rom Neuro* 5: 101-105, 2006.
77. Siderowf A, Stern M – Clinical trials with rasagiline: evidence for short-term and long-term effects. *Neurology* 66: S80-S88, 2006.
78. Singer W – Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 24: 49-65, 1999.
79. Steinert HGW – Myopathologische Beiträge. I. Über das klinische und anatomische Bilde des Muskelschwunds des Myotoniker. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 37: 58-104, 1909.
80. Sydenham T – *Schedula monitoria de novae febris ingressu*. Londini, G. Kettlby, 1686.
81. Tagliati M, Shils J, Sun C, Alterman R – Deep brain stimulation for dystonia. *Expert Rev Med Devices* 1: 33-41, 2004.
82. Tascioglu AB – Brief review of vestibular system anatomy and its higher order projections. *Neuroanatomy* 4: 24-27, 2005.
83. Teasdale G, Jennet B – Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 2: 81-84, 1974.
84. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, Cornford M, Siegel JM – Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 27: 469-474, 2000.
85. Tomulescu V, Ion V, Kosa A, Sgarbură O, Popescu I – Thoracoscopic thymectomy mid-term results. *Ann Thorac Surg* 82: 1003-1007, 2006.
86. Tuhim S, Dambrosia JM, Price TR, Mohr JP, Wolf PA, Heyman A, Kase CS – Prediction of intracerebral hemorrhage survival. *Ann Neurol* 24: 258-263, 1988.
87. Twelves D, Perkins KS, Counsell C – Systematic review on incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 18: 19-31, 2003.
88. Tyler KL – Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 11 Suppl 2: 57A-64A, 2004.
89. von Békésy G – Current status of theories of hearing. *Science*, 123: 779-783, 1956.
90. von Economo C – *Die Encephalitis lethargica, ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung*. Berlin and Vienna: Urban und Schwarzenberg, 1929.
91. Weisberg LA – Lacunar infarcts: Clinical and computed tomographic correlations. *Arch Neurol* 39: 37-40, 1982.
92. Wernicke C – *Der Aphasische Symptomencomplex*. Breslau, Kohn und Weigert, 1874.
93. Wijdicks EFM – The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 344, 1215-1221, 2001.
94. Willis T – *Cerebri anatome, cui accessit nervorum descriptio et usus*. Londini: Typis Tho. Roycroft, Impensis Jo. Martyn & Ja. Allestry, 1664.
95. Willis T – *De anima brutorum*. Oxford, UK, Theatro Shedoniano: 404-406, 1672.
96. Wilson SAK – Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 34: 295-507, 1912.