

Volledige oplossing van de symptomen van primaire orthostatische tremor met Perampanel.

Inleiding

Primaire orthostatische tremor (POT) is een zeldzame aandoening die wordt gekenmerkt door tremor en onstandvastigheid. Het treedt alleen op als de patiënt rechtop en onbeweeglijk is en stopt wanneer de patiënt loopt, gaat zitten of gaat liggen. Patiënten melden een gevoel van instabiliteit dat van invloed is op hun kwaliteit van leven en dat van invloed kan zijn op hun dagelijkse activiteiten; bijgevolg ervaren veel van dergelijke patiënten angst, depressie en sociale fobie.

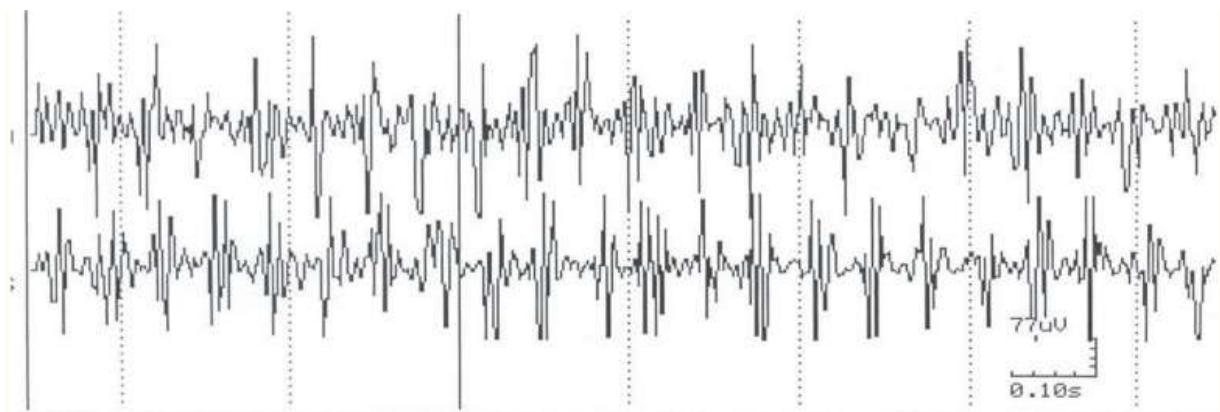
De fysiopathologie is nog steeds onduidelijk, hoewel neuroimaging en functionele studies suggereren dat de hersenstam, de kleine hersenen, de thalamus en de primaire motorische cortex betrokken zijn.³ Medicijnen zijn grotendeels ondoeltreffend, hoewel het enige milde verlichting kan bieden. Diepe hersenstimulatie blijkt in ernstige gevallen enig voordeel te hebben.

We rapporteren het geval van een patiënt met een refractaire POT die zich 15 jaar eerder had ontwikkeld en waarvan de symptomen volledig waren verdwenen met lage doses perampanel, een oraal actieve, selectieve, niet-competitieve α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionzuur (AMPA) -receptorantagonist.

Case rapport

Een 75-jarige vrouw met een medische voorgeschiedenis van hypertensie, astma en hypothyreoïdie was 15 jaar eerder gediagnosticeerd met POT. Deze aandoening leidde in de loop van de jaren tot een progressief functioneel verval dat de autonomie en kwaliteit van leven van de patiënt aanzienlijk beïnvloedde. Ze had geen psychiatrische of familiale voorgeschiedenis van tremor of andere neurologische aandoeningen. Het neurologische onderzoek was normaal en onthulde geen tremor in de bovenste ledematen of tekenen van parkinsonisme.

Een oppervlakte elektromyografie (EMG) studie van de lumbale axiale spieren met de patiënt in staande positie vertoonde een 14 Hz EMG ritmisch burst-patroon



Electromyography Study. Oppervlakte elektromyografie opnamen van rechter (boven) en linker (onder) lumbale paravertebrale spieren met ontladingen met een frequentie van 14 Hz met de patiënt in een staande positie.

De patiënt was voorheen zonder succes behandeld met verschillende geneesmiddelen (dagelijkse dosis): clonazepam (1,5 mg), gabapentine (1200 mg), pregabaline (300 mg), primidon (750 mg), levodopa (300 mg), levetiracetam (1000 mg), topiramaat (200 mg) en zonisamide (200 mg).

Behandeling met perampanel begon met 4 mg / dag (na een introductiedosis van 4 weken van 2 mg / dag). Tijdens het polikliniekbezoek van 2 maanden volgde de patiënt een volledige symptomatische verlichting, wat er bijvoorbeeld op wijst dat ze nu in de keuken en aan de bushalte kon staan in plaats van gedwongen te gaan zitten. De patiënt beoordeelde haar verbetering subjectief als 100%. Als een nadelig effect ondervond ze duizeligheid en verminderde haar dosis tot 2 mg / dag; ondanks de lage dosis blijft ze volledig asymptomatisch. Een nieuwe EMG-studie onthulde de persistentie van 14 Hz ritmische bursts.

Discussie

We rapporteren een geval van POT, dat, wanneer het werd behandeld met perampanel (2-4 mg / dag), een volledige oplossing van de symptomen bereikte. Voor zover ons bekend zijn er geen meldingen over het gebruik van dit medicijn om POT effectief te behandelen.

De huidige medicatie voor POT is slechts gedeeltelijk effectief en een volledige resolutie met die medicijnen is uitzonderlijk.¹ Momenteel is de enige behandeling symptomatisch in plaats van etiologisch. De werkzaamheid van clonazepam en gabapentine - beschouwd als eerstelijnsmiddelen - is aangetoond in kleine klinische onderzoeken. Er is aangetoond dat Primidone op korte termijn effect heeft, en valproïnezuur, propranolol en bromazepam hebben een milde respons veroorzaakt. Studies hebben patiënten beschreven waarin POT aan de ziekte van Parkinson is voorafgegaan, voor wie levodopa of pramipexol zou kunnen werken. Bij non-responders kan bilaterale thalamische diepe hersenstimulatie van de ventrale intermediaire kern enig voordeel bieden.

Perampanel is een first-in-class selectieve, niet-competitieve AMPA-receptorantagonist die functioneert door glutamaatactiviteit te blokkeren in de post-synaptische AMPA-receptoren, die de overheersende bemiddelaar zijn van excitatorische neurotransmissie in de hersenen. Het is in licentie gegeven en op de markt gebracht als een anti-epilepticum en is geïndiceerd voor patiënten met partiële aanvallen en primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen. Positieve effecten zijn gemeld bij sommige patiënten met epileptische myoclonische schokken, idiopathische gegeneraliseerde epilepsie en progressieve myoclonische epilepsie.

Interessant is dat, hoewel onze patiënt een volledige oplossing van de symptomen bereikte, de neurofysiologie de persistentie van subklinische EMG-bevindingen voor POT onthulde. Dit zou eerder een symptomatisch dan een etiologisch effect bevestigen.

Met in het achterhoofd het werkingsmechanisme, suggereert het feit dat perampanel een effectieve behandeling voor onze patiënt is gebleken, dat glutamaatneurotransmitters - ook betrokken bij de pathofysiologie van essentiële tremor - betrokken zijn bij de fysiopathologie van POT. Een andere mogelijkheid is dat de neurochemische circuits en structuren die betrokken zijn bij de pathofysiologie van POT zijn gesegmenteerd, waarbij sommige circuits de tremorfrequentie (pacemakerfunctie) en andere circuits moduleren die de tremoramplitude moduleren door verhoogde glutamaat-gemedieerde excitatorische activiteit binnen het pacemakercircuit. Perampanel - dat excitatie van postsynaptische membranen door het remmen van de glutamaatreceptoren voorkomt - kan daarom stromen in reciproke circuits met abnormale oscillerende neuronale activiteit moduleren en op deze manier de tremoramplitude significant reguleren, ook al wijzigt de primaire pacemaker de hoge tremorfrequentie niet.

Samengevat rapporteren we een geval van volledige resolutie van POT-symptomen met lage doses perampanel. Verdere gecontroleerde onderzoeken zijn nodig om deze bevinding te bevestigen. We

zouden een klinische studie van perampanel aanbevelen bij patiënten met refractaire POT tot huidige behandelingen.

Ethische verklaring: deze studie werd uitgevoerd in overeenstemming met de ethische normen die zijn beschreven in de Verklaring van Helsinki. De institutionele ethische commissie van de auteurs heeft deze studie goedgekeurd en alle patiënten hebben schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven.

Artikelen van Tremor en andere hyperkinetische bewegingen worden hier aangeboden door:
Centre for Digital Research and Scholarship aan Columbia University Libraries / Information Services