

EVALUAREA SIMPTOMELOR NONMOTORII LA PACIENȚII CU BOALĂ PARKINSON PRECOCE

NICOLETA TOHĂNEAN, LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ

Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Rezumat

Introducere. Boala Parkinson este a doua afecțiune ca și frecvență în cadrul bolilor neurodegenerative. Un diagnostic precoce al bolii se impune pentru a oferi pacientului un management adecvat, cu un prognostic cât mai bun al bolii. O varietate de simptome nonmotorii apar înaintea simptomelor motorii clasice de boală Parkinson. Se înregistrează uneori perioade de ani, chiar decade, în care aceste simptome nonmotorii pot atenționa asupra unui diagnostic precoce al bolii.

Scop. Prezenta lucrare și-a propus drept scop evaluarea frecvenței simptomelor nonmotorii în rândul pacienților parkinsonieni în stadii incipiente de boală, când simptomele motorii sunt ușoare și nu conferă dizabilitate pacienților.

Material și metodă. Lotul de studiu a fost reprezentat de 32 pacienți cu boală Parkinson incipientă, la care a fost aplicat chestionarul NMS – PD QUEST forma revizuită (Parkinson disease - non-motor symptoms). Acest chestionar cuprinde 30 întrebări referitoare la existența unor acuze nonmotorii, vegetative și neuro-psihiatrice.

Rezultate. Cele mai frecvente simptome nonmotorii decelate au fost tulburările funcțiilor vegetative autonome (hipotensiunea ortostatică (81,25%), constipația (65,62%), nicturia (75 %)), simptomele psihiatrice (depresia) și hipoosmia.

Concluzii. Simptomele nonmotorii sunt la momentul actual acceptate ca făcând parte integrală din tabloul clinic și fiziopatologic al bolii Parkinson. Se impune identificarea lor promptă, în scopul unui diagnostic precoce și instituirii unui tratament adecvat al bolii.

Cuvinte cheie: boala Parkinson incipientă, simptome nonmotorii, chestionar.

ASSESSMENT OF NON-MOTOR SYMPTOMS IN PATIENTS WITH EARLY PARKINSON'S DISEASE

Abstract

Introduction. Parkinson's disease is the second most frequent neurodegenerative disorder. Early diagnosis is important to provide effective management with a better prognosis for the patient. A variety of non-motor symptoms appear before the classic motor symptoms of Parkinson's disease. These non-motor symptoms appear for years and even decades before the actual disease onset and can point to an early diagnosis.

Aim. The present study aims to evaluate the frequency of non-motor parkinsonian symptoms among patients with early stages of disease, when motor symptoms are mild and do not cause disability in the patients.

Materials and Method. The study group was represented by 32 patients with incipient Parkinson's disease, in which the revised questionnaire NMS – PD QUEST (Parkinson disease - non-motor symptoms) was applied. This questionnaire includes 30 questions about the existence of non-motor complaints, autonomic and neuropsychiatric.

Results. The most common detected non-motor symptoms was the autonomous vegetative functions disturbances (orthostatic hypotension (81.25%), constipation (65.62%), nocturia (75%)), psychiatric symptoms (depression) and hipoosmia.

Conclusions. Non-motor symptoms are currently accepted as an integral part of the clinical picture and pathophysiology of Parkinson's disease. Their prompt

identification is required in order to establish an early diagnosis and an appropriate treatment of the disease.

Keywords: Parkinson disease, early stage, non-motor symptoms, questionnaire.

Introducere

Diagnosticul bolii Parkinson (BP) la momentul actual este unul clinic și se bazează pe o anamneză atentă și un examen clinic neurologic minuțios. Pe plan internațional sunt elaborate criteriile clinice de diagnostic pentru BP; dintre cele patru manifestări clinice motorii cardinale pentru diagnostic, trebuie să fie prezente cel puțin două [1]. Frecvent este necesară o urmărire clinică a pacienților mai multe luni de la debut pentru a putea fi siguri de diagnostic [1,2].

Când diagnosticul de BP se face pe baza acestor criterii, se acceptă că există o pierdere semnificativă (58-64%) de neuroni dopaminergici la nivelul substanței negre (SN) și secundar o reducere importantă (cu 60-80%) a concentrației striatale de dopamină [3].

Un diagnostic precoce al BP se impune pentru a oferi pacientului un management adecvat, cu un prognostic cât mai bun al bolii. Studii recente sugerează că o terapie precoce poate oferi pacientului o evoluție mai bună decât în cazul când tratamentul se inițiază mai târziu [4,5].

Studii clinice, neuroimagistice și anatomopatologice au evidențiat date ce sugerează că **o varietate de simptome nonmotorii pot precede simptomele motorii clasice de BP cu ani și uneori chiar cu decade înaintea diagnosticului**. Simptomele nonmotorii sunt la momentul actual acceptate ca făcând parte integrală din tabloul clinic și fiziopatologic al BP. Perioada când aceste simptome apar este denumită **faza premotorie** a BP [3-5].

Recunoașterea faptului că simptomele nonmotorii apar în faza premotorie a revoluționat înțelegerea asupra BP și a orientat atenția spre posibilitatea unui diagnostic precoce “presimptomatic”. În plus s-a schimbat modalitatea de evaluare a unui pacient la care se suspicionează BP, acordându-se o atenție sporită unor simptome care anterior nu erau considerate relevante pentru diagnostic, ca spre exemplu: modificări ale sudorației, tulburări în sfera olfactivă, modificări ale somnului, tulburări micționale sau în sfera gastrointestinală, având ca scop identificarea subiecților la risc de a dezvolta semne motorii de BP, înainte de a apare o degenerare severă a neuronilor dopaminergici din SN [3,4,7].

Principalele simptome ce s-au observat că apar în stadiile premotorii ale BP sunt reprezentate de **disfuncția olfactivă, disautonomiile (constipația, hipotensiunea ortostatică), tulburările de somn (REM behavior disorder - RBD) și modificările psihiatrice (depresia)** [6,8,9].

Deși simptomele nonmotorii sunt frecvente, rămân adesea nerecunoscute și netratate și reprezintă o cauză majoră de dizabilitate, afectând calitatea vieții pacienților, uneori în măsură mai mare decât simptomele motorii [9].

Scalele disponibile pentru evaluarea simptomelor nonmotorii sunt frecvent dispartate și se axează pe simptome individuale ca somnul, depresia sau oboseala și nu oferă o imagine globală asupra acestui aspect al bolii. Un grup multidisciplinar de experți conduși de K.R. Chaudhuri a elaborat un **chestionar, NMS – PD QUEST (Parkinson disease – non-motor symptoms)**, validat în 2006 de un studiu multicentric internațional [10]. Chestionarul cuprinde 30 întrebări de autoevaluare, referitoare la existența unor acuze nonmotorii (vegetative și neuro-psihiatrice) [10].

Chestionarul NMS - PD QUEST este un instrument de screening destinat să atragă atenția asupra prezenței simptomelor nonmotorii și nu oferă un scor total al dizabilității, care să cuantifice severitatea simptomelor sau efectul tratamentului. Întrebările la care răspund pacienții sunt grupate în câteva domenii relevante și vizează simptomele nonmotorii frecvent întâlnite în tabloul bolii (tabel I) [10,11].

Tabel I. Domenii evaluate în chestionarul NMS - PD QUEST.

Domeniu evaluat	Număr de itemi (întrebări)
Tract gastrointestinal	8
Tract urinar	2
Funcția sexuală	2
Aparat cardiovascular	2
Atenție și memorie	3
Halucinații/iluzii	2
Depresie/anxietate/anhedonie	2
Somn/oboseală	5
Durere (fără alte cauze)	1
Diverse (diplopie, scădere în greutate, hipoosmie)	3

Obiective

Prezenta lucrare și-a propus drept scop evaluarea frecvenței simptomelor nonmotorii în rândul pacienților parkinsonieni în stadii incipiente de boală.

Pacienți și metodă

Material

Lotul studiat a fost reprezentat de 32 de pacienți, internați sau evaluați în serviciul de ambulator, în perioada ianuarie-decembrie 2010 în Clinica Neurologie I Cluj-Napoca, cu vârsta cuprinsă între 43 și 82 ani, diagnosticați cu sindrom parkinsonian la debut, respectiv BP incipientă.

Criteriile de includere ale pacienților au fost:

- simptome și semne clinice de tip extrapiramidal

ce sugerează un diagnostic de BP la debut - stadiul 1 și 2 Hoehn și Yahr (formă ușoară de boală);

- pacienți de ambele sexe, la momentul prezentării aflați fie cu un regim stabil de tratament cu unul sau mai multe medicamente antiparkinsoniene, fie fără tratament și cărora li se va prescrie, dacă este cazul, un tratament adecvat formei de boală;

- consimțământ informat scris, semnat de pacient;
- vârsta de cel puțin 18 ani;
- starea generală de sănătate a pacientului trebuie să fie bună - pe baza anamnezei, a examenului clinic și analizelor de laborator.

Criteriile de excludere au fost:

- diagnostic cert de parkinsonism simptomatic, secundar sau sindrom parkinson plus;
- tulburări cognitive moderate sau severe, asociate cu imposibilitatea completării sau interpretării chestionarelor.

Studiul realizat a fost de tip retrospectiv, descriptiv.

Metodă

Culegerea datelor s-a realizat prin eșantionare, metoda longitudinală, prin discuții directe cu pacienții. La toți pacienții a fost aplicat chestionarul NMS – PD QUEST și s-a evaluat funcția cognitivă prin scorul MMSE (Mini Mental State Examination). Au fost excluși pacienții cu MMSE sub 20 (punctaj maxim 30), considerându-se nefiabile răspunsurile la chestionare. Prin aplicarea chestionarului standard NMS – PD QUEST au fost identificate simptomele nonmotorii cele mai frecvente și s-a efectuat o grupare a acestora și interpretarea lor în contextul bolii.

Datele au fost prelucrate cu programul Microsoft Excel.

Rezultate

Lotul studiat a fost reprezentat de 32 pacienți diagnosticați cu BP, dintre care 18 (56%) au fost de sex feminin, iar 14 (44%) de sex masculin, cu un raport femei/barbați de 1,28. În rândul pacienților aflați în studiu, limitele de vârstă au fost cuprinse între 43 și 82 ani, cu o medie de vârstă de 57,8 ani. Cea mai mare incidență a bolii Parkinson în stadiu incipient, la ambele sexe, s-a înregistrat la grupa de vârstă 50-59 ani, urmată de grupa de vârstă 60-69 ani. La intervalele de vârstă 40-49 ani și 70-79 ani incidența bolii a fost mică, de câte 2 cazuri femei și câte 1 caz bărbat.

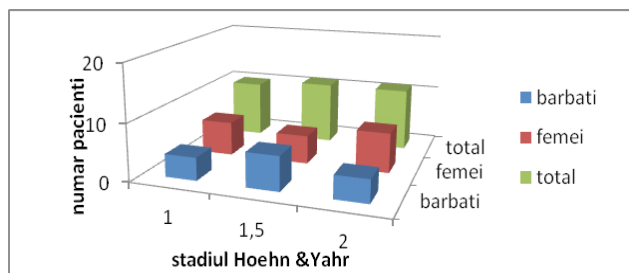


Fig. 1. Repartiția pacienților în funcție de stadiul Hoehn și Yahr al BP.

După cum s-a menționat la criteriile de includere, în lotul studiat au fost incluși pacienți cu BP la debut, respectiv cu simptome minore, corespunzând stadiilor ușoare de gravitate 1; 1,5 și 2 Hoehn și Yahr. S-a observat o distribuție relativ uniformă a cazurilor în ce privește stadiul, indiferent de sex (Fig. 1).

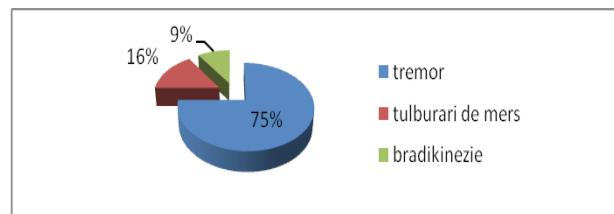


Fig. 2. Reprezentarea grafică în funcție de simptomul de debut al BP.

Simptomul de debut al BP a fost reprezentat la majoritatea pacienților (75%) de tremor, urmat de tulburările de mers, cu sau fără căderi în 16% din cazuri și într-un procent mai mic de bradikinezie (9%) (Fig. 2).

Ponderea simptomelor nonmotorii în tabloul clinic al pacienților parkinsonieni la debut

Simptomele nonmotorii au fost evaluate la lotul studiat folosindu-se chestionarul NMS – PD QUEST, ce cuprinde un număr de 30 întrebări ce vizează tulburări autonome, simptome psihiatrice, tulburări de somn, precum și alte simptome. Tulburările autonome pot fi grupate în simptome gastrointestinale, disfuncții cardiovasculare, tulburări genitourinare, tulburări de termoreglare (tabel II).

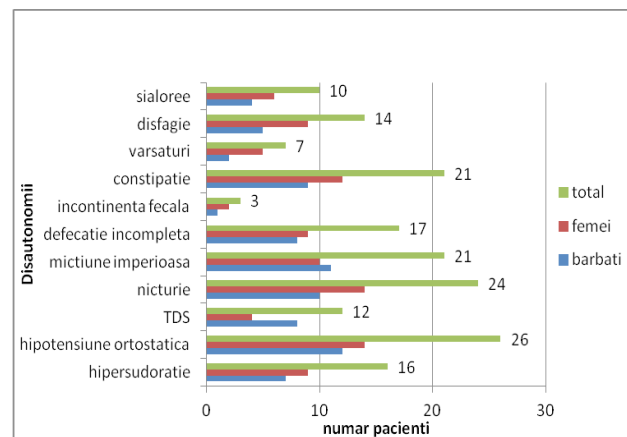


Fig. 3. Incidența tulburărilor autonome la lotul studiat.

Cele mai frecvente tulburări ale funcțiilor vegetative au fost reprezentate de disautonomiile cardiovasculare, reprezentate de hipotensiunea ortostatică, care a fost evidențiată la majoritatea pacienților – respectiv la 26 pacienți din 32 (81,25%). Următorul procent ca frecvență a fost dat de simptomele urinare. Astfel, nicturia a fost prezentă la

Tabel II. Raportarea simptomelor nonmotorii la chestionarul NMS – PD QUEST.

Simptome nonmotorii			Total	Procent	Femei	Bărbați
Disautonomii	Gastrointestinale	sialoree	10	31,25%	6	4
		disfagie	14	43,75%	9	5
		vărsături, greață	7	21,87%	5	2
		constipație	21	65,62%	12	9
		incontinență fecală	3	9,3%	2	1
		defecație incompletă	17	53,12%	9	8
	Genitourinare	micțiune imperioasă	21	65,62%	10	11
		nicturie	24	75%	14	10
		tulburări dinamice sexuale (TDS)	12	37,5%	4	8
	Cardiovasculare	hipotensiune ortostatică	26	81,25%	14	12
Tulburări psihice	Termoreglare	hipersudorație	16	50%	9	7
		halucinații	1	3,12%	1	0
		tulburări de memorie	21	65,62%	11	10
		tulburări de atenție	23	71,87%	13	10
		tulburări afective	25	78,12%	16	9
		modificarea dispoziției	16	50%	9	7
		anxietate	24	75%	13	11
Tulburări de somn		EDS	13	40,62%	7	6
		RBD	8	25%	5	3
		insomnie	22	68,75%	11	11
Alte tulburări		modificarea greutății	10	31,25%	5	5
		căderi	18	56,25%	9	9
		vedere dublă	6	18,75%	2	4
		edeme	8	25%	5	3
		hiposmie	12	37,5%	8	4
		parestezii	15	46,87%	8	7
		dureri	18	56,25%	14	4

75% (24) din pacienți, iar micțiunea imperioasă a sumat un procent de 65,62 % (21 pacienți). Frecvență crescută au înregistrat și disautonomiile gastrointestinale, prin simptomatologie de tip constipație (65,62%) și senzație de defecație incompletă (53,12%), precum și alte simptome. Hipersudorația, tulburare a termoreglării, s-a decelat în procent de 50% (16 pacienți: 9 femei și 7 bărbați) (Fig. 3).

Dintre tulburările psihice prezente, incidența cea mai mare a aparținut tulburărilor afective, depresive, și anume 25 pacienți (78,12%), dintre care 16 femei și 9 bărbați, urmate de anxietate - 24 pacienți (75%), tulburări de atenție și concentrare - 23 pacienți (71,87%). Tulburările de memorie raportate la chestionar au fost într-un procent de 65,62% (21 pacienți) (Fig. 4).

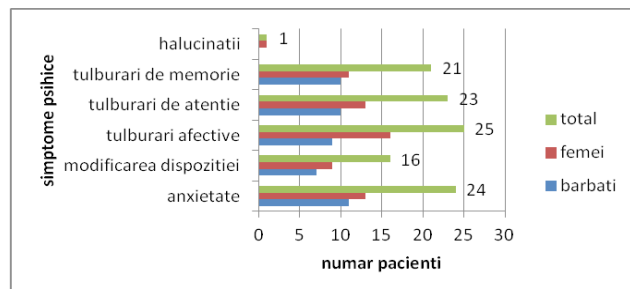


Fig. 4. Distribuția pacienților în raport cu simptomele psihice identificate în tabloul clinic al BP precoce.

Cea mai frecventă tulburare de somn prezentă în lotul studiat a fost insomnia, prezentă în 68,75% din cazuri

(22 pacienți, dintre care 11 femei și 11 bărbați), urmată de somnolența diurnă exagerată (EDS - Excessive Daytime Sleepiness), cu un procent de 40,52% (13 pacienți). De asemenea, tulburarea somnului REM (RBD-REM behavior disorder) - parasomnie manifestată prin somn agitat cu vise terifiante și în unele situații cu mișcări violente ale corpului - a fost prezentă în procent de 25% (8 pacienți) (Fig. 5).

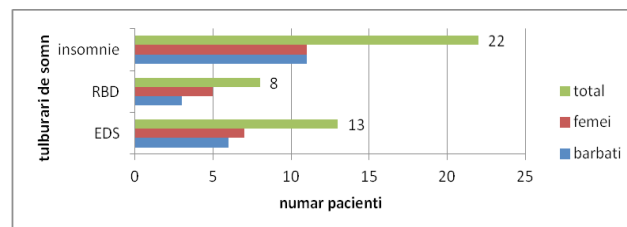


Fig. 5. Distribuția tulburărilor de somn în tabloul clinic al pacienților.

Discuții

Au fost incluși pacienți cu BP incipientă cu simptome minore și s-a observat o distribuție relativ uniformă a cazurilor în ce privește stadiul, vârsta și sexul. Studiul efectuat oferă date privind distribuția și frecvența simptomelor nonmotorii în stadiile incipiente ale BP.

Frecvențele simptomelor nonmotorii la lotul evaluat sunt comparabile cu cele raportate în literatura de specialitate. Cele mai frecvente simptome nonmotorii raportate la chestionar au fost cele autonome, dar și tulburările neuropsihice și hipoosmia.

Studiile actuale arată că unele simptome autonome sunt frecvent prezente în BP la momentul diagnosticului. Studiul SCOPA-AUT, ce utilizează un chestionar validat și structurat pentru simptomele autonome, a arătat că aproape toate acuzele disautonome sunt frecvente în BP precoce [12,13].

Hipotensiunea ortostatică este frecventă în BP mai ales în stadiu avansat și poate fi consecința medicației dopaminergice; prezența ei în o formă severă în stadiile precoce poate sugera un sindrom Parkinson-plus, mai ales atrofia multisistemică [12]. Într-un studiu recent pe pacienți cu diagnostic clinic de BP incipientă, în care atrofia multisistemică a fost exclusă prin testarea funcției miocardice cu SPECT fluorodopa, hipotensiunea ortostatică a fost găsită la 60% din pacienți cu debut sub 1 an al simptomelor motorii și în 13% din cazuri a precedat afectarea motorie [14]. Procentul mai ridicat (81,25%) decelat în studiul nostru este explicabil prin faptul că diagnosticarea acesteia s-a făcut doar pe baza răspunsurilor la chestionar și nu prin măsurare clinică, precum și datorită acțiunii medicației dopaminergice.

Scăderea frecvenței mișcărilor intestinale ce conduce la constipație este cel mai cunoscut simptom gastro-intestinal din BP [12] și în ultimii ani se consideră că este un semn premotor de boală. Studiul nostru a decelat o frecvență de 65,62% a constipației, iar celelalte simptome gastrointestinale au fost de asemenea raportate în procent mare, fapt ce este descris și în literatură. Studiul SCOPA-AUT a găsit că peste 40% din pacienții în stadiu 1 și 2 prezintă constipație și gastropareză [13].

Simptomele urinare nu fac excepție, deși prezența acestora era corelată cu dizabilitatea neurologică și se considera că e o trăsătură clasică de BP tardivă, diferite studii din ultimii ani au schimbat acest punct de vedere [12]. Chestionarul SCOPA-AUT a decelat că peste 80% din pacienții cu BP în stadiile 1 și 2 suferă de polakiurie și nicturie, 60% de micțiune imperioasă și 43% de incontinență urinară [12,13]. În studiul efectuat am înregistrat date similare (nicturia la 75% și micțiunea imperioasă la 65,62% din cazuri).

Simptomele psihiatrice au fost de asemeni frecvent raportate, fiind descrise de majoritatea pacienților (prevalența cea mai mare a aparținut tulburărilor afective, depressive, și anume 78,12%, urmate de anxietate - 75%, tulburările de atenție și concentrare - 71,87% și tulburările de memorie - 65,62%). Cea mai frecventă tulburare de somn prezintă în lotul studiat a fost insomnia, în 68,75% din cazuri, urmată de EDS, cu un procent de 40,52%.

În literatură, tulburările neuropsihice cel mai frecvent observate în stadiile precoce sunt depresia și anxietatea, iar demența și simptomele psihotice apar în stadii mai avansate [12], fapt ce corespunde cu rezultatele din studiul nostru. Santamaria et al. au determinat prezența depresiei la 32% din pacienții cu BP cu debut recent, iar la 44% din pacienți depresia a antedatat manifestările motorii cu câțiva

ani [12]. Anxietatea poate fi prezentă până la 62,9% din pacienți în stadiu precoce și coexistă frecvent cu depresia [12].

Hipoosmia este o trăsătură comună în tabloul clinic al bolii - la chestionarea pacienților frecvențele variază între 22% și 70%, iar la testarea clinică este decelată la 70-100% din cazuri [12]. Afectarea olfactivă este severă în BP, prezintă încă din stadiile precoce și este independentă de stadiul și durata bolii [12]. La chestionarul din studiu, 37,5% din pacienți au declarat prezența hipoosmiei.

Este de remarcă frecvența mare a acuzelor non-motorii încă din stadiile precoce, astfel studiul atrage atenția asupra importanței diagnosticării și tratării acestor simptome ce contribuie semnificativ la dizabilitatea și modificarea calității vieții pacienților.

S-a observat și o incidență ușor mai mare a simptomatologiei nonmotorii la femei, față de bărbați, la majoritatea itemilor declarați la chestionar.

Limitele studiului sunt reprezentate de numărul pacienților, studiul va fi continuat prin extinderea pe un număr mai mare de pacienți. O altă limită o constituie dificultatea de corelare cu durata și stadiul bolii. Întrucât chestionarul NMS-PD este o scală calitativă, este dificil de calculat o valoare sumativ-indice al simptomelor non-motorii, care să fie corelat cu stadiul bolii. Durata bolii este diferit raportată datorită neadresării la timp a pacienților la medic sau simptomelor minore ce au fost trecute cu vederea de pacienți, astfel în studiu s-a raportat durata de la precizarea diagnosticului, documentată medical, dar frecvent pacienții relatează prezența simptomelor cu luni sau ani anterior.

Concluzii

Simptomele nonmotorii pot fi prezente în orice stadiu al bolii, dar frecvent se înregistrează cu mult timp înaintea dezvoltării simptomelor motorii. Simptomatologia autonomă și psihiatrică este prezentă în procente crescute la pacienții cu BP precoce și poate constitui un element important al diagnosticului în fazele precoce ale bolii.

În prezent, diagnosticul precoce al BP, când încă semnele motorii sunt neconcludente, ușoare și nondizabilante, reprezintă un deziderat major. Afectarea neuronală în BP incipientă nu este încă devastatoare, astfel că instituirea promptă a unei terapii adecvate ar putea oferi o evoluție și un prognostic mai bun pacientului.

Chestionarul NMS-QUEST este validat internațional și reprezintă un instrument simplu, rapid, de auto-evaluare a pacienților, prin care se pot decela simptomele nonmotorii, fapt ce poate contribui la un diagnostic mai complet și mai precoce și o conduită terapeutică care să amelioreze calitatea vieții pacientului și prognosticul bolii.

Bibliografie

1. Popescu BO, Băjenaru O. Boala Parkinson. În: Popescu-Drânda MC, Cârstoiu C, editors. Elemente esențiale de neurologie

clinică. 1st ed. București, Almatea; 2009,106-110

2. Tolosa E, Poewe W. Premotor Parkinson disease. *Neurology*, 2009; 72(Suppl 2):1-65
3. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Relat Disord*, 2007; 13(Suppl 1):2-7
4. Marek K, Jennings D. Can we image premotor Parkinson disease? *Neurology*, 2009; 72 (Suppl2):21-26
5. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*, 2009; 72(Suppl 2):12-20
6. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 2006; 5(3):235-245
7. Becker G, Müller A, Braune S, et al. Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol*, 2002; 249(Suppl 3):40-48
8. de Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Subjective complaints precede Parkinson disease: the Rotterdam study. *Arch Neurol*, 2006; 63(3):362-365
9. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease, does it exist and if so how long is it? *Mov Disorders*, 2008;

23(13):1799-1807

10. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest Study. *Mov Disord*, 2006; 21(7): 916-923
11. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord*, 2007; 22(13):1901-1911
12. Tolosa E, Gaig C, Santamaria J, Compta Y. Non-motor symptoms in the early motor stages of Parkinson's disease. In: Chaudhuri KR, Tolosa E, Schapira AH, Poewe W, editors. *Non-motor symptoms of Parkinson's disease*. 1st ed. New York, Oxford University Press; 2009, 19-36
13. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord*, 2004; 19(11):1306-1312
14. Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding of Parkinson's disease. *Clin Auton Res*, 2006; 16(1):46-54