

TEZĂ DE DOCTORAT

**TULBURĂRI SENZITIVO-SENZORIALE ȘI
VEGETATIVE ÎN BOALA PARKINSON**

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC – Prof.Dr. Marcel Pereanu

DOCTORAND – Liliana Cuibus

REZUMATUL TEZEI

A. Partea generală.

Boala Parkinson este o afecțiune neurodegenerativă cauzată de pierderea neuronilor dopaminergici din substanța neagră, dar și din alte arii dopaminergice și nondopaminergice de la nivelul creierului.

În lumina cercetărilor actuale există o multitudine de semne și simptome non-motorii, cum ar fi simptomele vegetative, tulburările senzitivo-senzoriale, tulburările de somn, tulburările cognitive, tulburările de comportament. Aceste tulburări non-motorii pot precede semnele și simptomele motorii și necesită tratament adecvat.

Evaluarea tulburărilor senzitivo-senzoriale și vegetative încă din stadiile timpurii ale bolii Parkinson face obiectul acestei lucrări de cercetare.

Tulburările senzitivo-senzoriale au fost descrise în numeroase studii clinice încă din stadiile incipiente ale bolii Parkinson.

Simptomele non-motorii au fost descrise prima dată de Trousseau și Charcot în secolul XIX.

Boala Parkinson este o afecțiune cu evoluție spre agravare progresivă, corespunzător pierderii neuronilor dopaminergici din substanța neagră.

Prevalența – 102 -190 cazuri la 100.000.

Incidența pe sexe este de 2,14/1 în favoarea bărbaților.

Boala Parkinson începe cu mulți ani înaintea debutului clinic prin simptome non-motorii. Evoluția este continuă pentru 15 – 25 ani, viteza de evoluție a bolii este variabilă de la un pacient la altul.

Semne și simptome non-motorii în boala Parkinson.

Atât disfuncția sistemului nervos autonom, cât și tulburările senzitivo-senzoriale, fac parte din cadrul tulburărilor non-motorii, non-dopaminergice.

Disfuncția sistemului digestiv:

Constipația.

Datele din literatură arată că 58% din pacienții cu boala Parkinson relatează prezența constipației.

Implicarea neuronilor enterici este dovedită prin prezența corpusculilor Lewy la nivelul plexurilor mienterice ale colonului.

Sialoreea.

Acest simptom se întâlnește la peste 78% din pacienții cu boala Parkinson. Hipersalivația și prelingerea salivei la nivelul feței poate determina ulceratii bucale.

Disfuncția uro-genitală.

Nicturia este cel mai precoce semn de disfuncție autonomă. Este adesea urmată de creșterea frecvenței micțiunilor și necesitatea unor micțiuni imperioase, apoi de dificultăți la micțiune.

Disfuncția sexuală.

Această disfuncție este o problemă comună a pacienților cu boala Parkinson. Apare ca și manifestare inițială a disfuncției sistemului nervos autonom, înaintea apariției simptomelor motorii.

Hipersexualitatea a fost raportată, în special, la pacienții care au în tratament agoniști dopaminergici, și necesită scăderea dozei de agonist.

Tulburările sistemului cardiovascular – hipotensiunea ortostatică.

Cel mai frecvent apare în stadiile tardive ale bolii Parkinson și poate fi agravată de terapia dopaminergică.

Hipotensiunea ortostatică apare ca urmare a scăderii vasoconstricției prin scăderea stimulării simpaticice.

Tulburările de termoreglare și sudorație.

La peste 64% din pacienții cu boala Parkinson s-a constatat prezența corpusculilor Lewy și pierdere celulară în hipotalamus. Creșterea sudorației la pacienții parkinsonieni este mai pronunțată la cap, față și trunchi, și este o reacție compensatorie la scăderea activității simpaticice în extremități.

Tulburările senzitivo-senzoriale.

a) Disfuncția olfactivă.

Majoritatea pacienților cu boala Parkinson prezintă disfuncție olfactivă – 90%. Detectarea disfuncției olfactive poate fi considerată o metodă de screening pentru pacienții cu risc de boala Parkinson.

b) Durerea și disestezia.

Pacienții relatează senzații dureroase diferite, de întindere, de încordare, durere difuză, durere nevralgică, durere cu caracter de arsură.

Simptomele senzoriale au fost frecvente, mai ales, la pacienții cu fluctuații motorii în perioadele off și trebuie diferențiate de spasmul distonic dureros care apare dimineața.

B. Partea specială.

Obiectivele studiului sunt:

- Prezența tulburărilor senzitivo-senzoriale și vegetative în diferite stadii de evoluție ale bolii Parkinson;
- Existența unor asocieri între simptomele senzitivo-senzoriale și cele vegetative la lotul studiat;
- Evidențierea corelațiilor între simptomele vegetative și simptomele senzitivo-senzoriale la lotul studiat;
- Evidențierea prezenței simptomelor senzitivo-senzoriale și vegetative încă din stadiul I de boală Parkinson.

Material și metodă.

Studiul s-a realizat pe un număr de 200 de pacienți recrutați din ambulatoriul de specialitate și secția de neurologie a Spitalului Clinic Județean Sibiu.

Studiul pe care l-am realizat este prospectiv, observațional și descriptiv. Perioada de recrutare a pacienților a fost cuprinsă între decembrie 2007 și iunie 2011.

Vârsta pacienților din studiu este cuprinsă între 55-75 ani.

Pacienții din lotul de studiu provin atât din mediul urban, cât și din mediul rural.

Programul utilizat în această lucrare pentru analiza datelor este SPSS (Statistic Program for Social Science), versiunea 10, cu ajutorul lui putându-se realiza foarte ușor analiza statistică a datelor, precum și diferite reprezentări grafice.

Având la dispoziție instrumente specifice metodelor statistice avansate, SPSS permite rezolvarea problemelor oferind soluții care să conducă la o mai bună cunoaștere a fenomenelor cercetate sprijinind astfel procesul de fundamentare a deciziilor.

Criterii de includere și excludere în studiu.

Criterii de includere:

- Pacienți cu diagnostic pozitiv de boala Parkinson pe baza examenului neurologic și a investigațiilor paraclinice;

- Pacienți în diferite stadii de evoluție conform clasificării Hoehn-Yahr:
 - ✓ stadiul I – afectare unilaterală;
 - ✓ stadiul II – afectare unilaterală fără tulburări posturale;
 - ✓ stadiul III – afectare bilaterală cu mic dezechilibru postural (pacientul duce o viață normală);
 - ✓ stadiul IV – afectare bilaterală cu instabilitate posturală (pacientul necesită sprijin pentru activitățile cotidiene).
- Examen CT cranian – normal.

Criterii de excludere:

- Pacienții care sufereau de diabet zaharat tip I, II, datorită posibilității unor rezultate fals pozitive;
- Pacienții cu boala Parkinson stadiul V Hoehn-Yahr;
- Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare, genito-urinare și digestive asociate;
- Pacienții cu vârste sub 55 ani sau peste 75 ani.
- Pacienții care au avut encefalită, traumatisme cranio-cerebrale în antecedentele personale patologice;
- Pacienții care prezintă în tabloul clinic semne cerebeloase, crize oculogire, paralizie supranucleară a privirii.
- Pacienții care au avut răspuns negativ la doze adecvate de L-Dopa.

Ca urmare a analizei statistice a prelucrării datelor și interpretării diferitelor asocieri și corelații, tema cercetării a dat naștere mai multor discuții:

Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat cu ajutorul programului Statistic Program Social Science, versiunea 10. S-au utilizat testele Chi-Square și testul binomial. Rezultatele obținute cu ajutorul testului Chi-Square ne-a oferit răspuns la întrebarea dacă două variabile sunt asociate, adică dacă apariția unui nivel al primei variabile favorizează apariția unor anumite niveluri ale celeilalte variabile și reciproc.

Lotul studiat conține 40% pacienți de sex feminin și 60% de sex masculin. Numărul pacienților de sex masculin este semnificativ mai mare decât al celor de sex feminin, determinând un indice p semnificativ statistic ($p < 0,05$).

Pacienții din stadiul I și II, stadiul III, respectiv stadiul IV sunt într-un procent mai mare la grupa de vârstă 66-75 ani (59%, 58%, respectiv 80%) față de grupa de vârstă 55-65 ani (41%, 43%, respectiv 20%).

Procentul pacienților care provin din mediul urban este predominant mai mare față de procentul pacienților din mediul rural.

Nu există o asociere semnificativă între vârsta pacienților și stadiul bolii ($p=0,407>0,05$).

Procentul pacienților cu tulburări de olfacție este de 80% la ambele grupe de vârstă.

În ceea ce privește durerea, procentul pacienților care prezintă durere este aproximativ egal, 45% la ambele grupe de vârstă, procent apropiat cu cel din literatură.

Procentul pacienților care prezintă durere ușoară este de 73% la grupa de vârstă 66-75 ani și de 27% la grupa de vârstă 55-65 ani.

Tulburările de tranzit intestinal cu prezența defecației la mai mult de trei zile se întâlnesc la lotul studiat într-un procent de 43-57%. Datele din literatura de specialitate relatează prezența tulburărilor de tranzit intestinal într-un procent de 38-55%.

Tulburările sexuale (disfuncție erectilă, tulburări de ejaculare, hipersexualitatea) sunt prezente într-un procent de 35-65% la lotul studiat. Această disfuncție este o problemă comună a pacienților cu boală Parkinson.

Datele prelucrate statistic relevă faptul că tulburările urinare sunt prezente la 36-47% dintre pacienții din lot, indiferent de grupa de vârstă. Nicturia este cel mai precoce semn de disfuncție autonomă conform datelor din literatură.

Procentul pacienților din lot care descriu tulburări de sudorație, fie ele nocturne sau diurne, este cuprins între 44-46%. La peste 64% dintre pacienții cu boală Parkinson s-a constatat prezența sudorației excesive la nivelul capului, feței și trunchiului, ca și consecință a prezenței corpusculilor Lewy și pierderii celulare în hipotalamus. Sudorația excesivă poate să apară și în cursul perioadelor off la pacienții cu fluctuații motorii.

Tulburări de salivație permanente au fost depistate doar la pacienții din grupa de vârstă 66-75 ani, iar tulburările de salivație intermitente se regăsesc într-o proporție de 48-52%.

În lotul studiat nu au fost pacienți care să prezinte tulburări de deglutiție permanente la grupa de vârstă 55-65 ani.

Hipotensiunea ortostatică, ca principală manifestare a disfuncției sistemului autonom cardiovascular, este prezentă la 75% dintre pacienții din grupa de vârstă 66-75 ani, și 25% dintre pacienții din grupa de vârstă 55-65 ani. Prevalența

hipotensiunii ortostatice în studiile de specialitate este de 30-50%, cel mai adesea însoțită de disfuncția sistemului olfactiv.

Mai mult de patru tulburări non-motorii asociate au rezultat la 62% dintre pacienții cu vârste între 66-75 ani și 40% la pacienții cu vârste între 55-65 ani.

Procentul pacienților de sex masculin care prezintă tulburări de miros (hiposmie medie – 67% - și gravă – 70%) este semnificativ mai mare decât procentul pacienților de sex feminin (33% și 30%). În schimb, 60% dintre pacienții de sex feminin prezintă anosmie comparativ cu 40% dintre pacienții de sex masculin, rezultate similare cu cele din literatură.

Durerea cu diferite grade de intensitate este prezentă la 44% dintre pacienții de sex masculin și 48% la pacienții de sex feminin.

Nu se poate asocia o semnificație statistică între sexul pacienților din lotul de studiu și tulburările de tranzit intestinal, deși un procent cuprins între 28-33% dintre pacienții prezintă această disfuncție non-motorie, procent similar datelor din literatură.

80% dintre pacienții de sex masculin prezintă tulburări sexuale, în timp ce procentul pacienților de sex feminin cu această disfuncție este de 20%, rezultând un indice p semnificativ statistic ($p=0,004<0,05$). Într-un studiu clinic efectuat din cei 21 de bărbați cu boala Parkinson, 17 prezentau disfuncție erectilă. Principala problemă a fost apariția și menținerea erecției.

La fel ca și în cazul tulburărilor sexuale, procentul pacienților de sex masculin (70%) care prezintă tulburări urinare este semnificativ mai mare ca la pacienții de sex feminin (30%), determinând un indice p semnificativ statistic.

Tulburările de sudorație sunt prezente în procente aproximativ egale la ambele sexe (45%). Sialoreea este prezentă într-un procent de 29-31% la ambele sexe în lotul studiat.

Indiferent de sexul pacientului, procentul celor cu mai multe tulburări non-motorii asociate este între 55-67%.

Procentul pacienților cu tulburări cardiovasculare este de 50% atât la pacienții de sex masculin, cât și la pacienții de sex feminin.

Pacienții din stadiile I, II Hoehn-Yahr prezintă tulburări de miros într-un procent de 83%. 60-80% dintre pacienții din toate cele patru stadii de evoluție ale bolii Parkinson prezintă tulburări de miros, conform cu literatura de specialitate [49], [50], [51]. În datele din literatură nu s-a putut stabili o legătură între severitatea bolii și severitatea afectării disfuncției olfactive.

În stadiile I, II, 44% dintre pacienți prezintă durere, în stadiul III 43% și 70% în stadiul IV. În literatura de specialitate, studiile clinice efectuate arată că 50% dintre pacienții cu boala Parkinson prezintă durere.

Indiferent de stadiul de evoluție al bolii, 49-55% dintre pacienți prezintă tulburări urinare.

Tulburările de sudorație se manifestă încă din stadiul I de boală, în stadiul IV tulburări de sudorație nocturne prezintă 40% dintre pacienți. Datele din literatura de specialitate menționează prezența sudorației ca semn non-motor de boală Parkinson la 64% dintre pacienți.

Procentul pacienților din lotul studiat indiferent de stadiul de evoluție care prezintă tulburări de deglutiție este de 20%, deși datele din literatura de specialitate menționează un procent de 50-60%.

Nici un pacient din stadiul I, II sau III Heohn-Yahr din cei 200 nu prezintă hipotensiune ortostatică, dar 40% dintre pacienții din stadiul IV prezintă această tulburare non-motorie.

76% dintre pacienții cu tulburări de tranzit intestinal, 90% dintre pacienții cu tulburări sexuale, 80% dintre pacienții cu tulburări urinare, între 70-80% dintre pacienții cu tulburări de sudorație, între 80-85% dintre pacienții cu tulburări de salivație, între 60-84% dintre pacienții cu tulburări de deglutiție și între 83-90% dintre pacienții cu durere descriu tulburări de miros.

52% dintre pacienții cu tulburări de tranzit intestinal, 48% dintre pacienții cu tulburări sexuale, 46% dintre pacienții cu tulburări urinare, între 49-53% dintre pacienții cu tulburări de sudorație, între 48-60% dintre pacienții cu tulburări de salivație, între 27-50% dintre pacienții cu tulburări de deglutiție și 75% dintre pacienții cu tulburări cardiovasculare descriu durere.

Analiza statistică a evidențiat următoarele corelații semnificative statistic cu un indice $p < 0,05$ între diferite simptome non-motorii:

- Disfuncția olfactivă și tulburările de tranzit intestinal;
- Tulburările urinare și tulburările sexuale;
- Disfagie și miros;
- Tulburările de salivație și tulburările de sudorație;
- Miros și numărul de tulburări non-motorii;
- Tulburările de tranzit intestinal și numărul de tulburări non-motorii;
- Tulburările de sudorație și tulburările de tranzit intestinal;

- Durere și tulburările de salivatie;
- Tulburările de sudorație și durerea.

Concluziile finale sunt în număr de 23 după cum urmează:

1. Din lotul studiat, în stadiul I, II Hoehn-Yahr sunt 75% dintre pacienți, 20% dintre pacienți sunt în stadiul III Hoehn-Yahr, iar 5% se află în stadiul IV.
2. În studiul efectuat 40% dintre pacienți sunt de sex feminin și 60% sunt de sex masculin.
3. Din cei 200 pacienți, 65% provin din mediul urban și 35% din mediul rural.
4. Pacienții din stadiile I, II Hoehn-Yahr, stadiul III, respectiv stadiul IV, sunt într-un procent mai mare la grupa de vârstă 66-75 ani (59%, 58%, respectiv 80%) față de pacienții din grupa de vârstă 55-65 ani (41%, 42%, respectiv 20%).
5. Dintre tulburările senzitivo-senzoriale la lotul studiat, durerea este prezentă în diferite grade de intensitate la un procent de 45% dintre pacienți.
6. Conform clasificării Hoehn-Yahr, în stadiul I, II 44% dintre pacienți au durere (16% durere ușoară, 11% durere medie, respectiv 17% durere gravă), în stadiul III 42,5% prezintă durere (12,5% durere ușoară, 10% durere medie, respectiv 20% durere gravă) și în stadiul IV 70% prezintă durere (10% durere ușoară, 60% durere gravă).
7. Durerea este prezentă la pacienții cu disfuncție olfactivă în grade diferite de intensitate, astfel: 83% durere ușoară, 90% durere medie și 85% durere gravă.
8. Un procent cuprins între 45-60% dintre pacienții cu tulburări gastrointestinale, tulburări sexuale și urinare, tulburări de sudorație, tulburări de salivatie, descriu durere, exceptând pacienții cu tulburări cardiovasculare, unde procentul este de 75% și pacienții cu tulburări de deglutiție, unde procentul este cuprins între 27-50%.
9. În stadiile I, II, 83% dintre pacienți au afectat mirosul, în stadiul III 70% dintre pacienți au afectat mirosul, iar în stadiul IV 60% dintre pacienți au afectat mirosul. Nu există legătură între afectarea mirosului și gradul de severitate al bolii.
10. Disfuncția sistemului olfactiv – hiposmia – a fost determinată statistic la un procent de 70% la pacienții de sex masculin, în timp ce anosmia s-a evidențiat la 60% dintre pacienții de sex feminin.

11. Disfuncția olfactivă în diferite grade de afectare a acesteia este prezentă la pacienții cu durere, astfel: 50% hiposmie ușoară, 49% hiposmie medie, 48% hiposmie gravă, 45% anosmie.
12. Disfuncția olfactivă este prezentă la pacienții din lot care prezintă durere în procent de 45-50%; durerea este prezentă la pacienții din lot cu disfuncție olfactivă între 80-90%.
13. Un procent cuprins între 77-90% dintre pacienții cu tulburări gastrointestinale, tulburări genito-urinare, tulburări de sudorație, tulburări de salivație, prezintă disfuncția olfactivă, exceptând pacienții cu tulburări de deglutiție permanente, unde procentul este de 60%.
14. Tulburările gastrointestinale au o frecvență de 30% la lotul studiat, iar defalcate pe grupe de vârstă sunt în procent de 43% la pacienții din grupa de vârstă 55-65 ani și de 57% la pacienții din grupa de vârstă 66-75 ani.
15. În stadiile I, II 48% dintre pacienții din lot prezintă tulburări urinare și 50% dintre pacienții din stadiul IV prezintă aceste tulburări.
16. Disfuncția genitală este prezentă doar la 20% dintre pacienții lotului.
17. Între 18-32,5% dintre pacienții din lot prezintă tulburări de salivație: 2,5% sunt permanente, iar 30% sunt intermitente, în timp ce în stadiul I, II Hoehn-Yahr 34% dintre pacienți au tulburări de salivație și 40% dintre pacienții din stadiul IV prezintă tulburări de salivație.
18. Tulburări de deglutiție sunt prezente la 14,5% dintre pacienții din lot: 5% sunt permanente și 9,5% intermitente, iar în stadiul I, II Hoehn-Yahr 34% dintre pacienți au tulburări de deglutiție și 40% în stadiul IV.
19. Hipotensiunea ortostatică este prezentă doar la 2% din lotul studiat, în timp ce la stadiul IV Hoehn-Yahr este prezentă la 40% dintre pacienți.
20. Analiza statistică relevă faptul că peste 62% dintre pacienții cu boală Parkinson au mai mult de trei tulburări non-motorii asociate, dar nici un pacient din lot nu le prezintă pe toate.
21. Simptome non-motorii, cum ar fi: cele gastrointestinale, cele genito-urinare, tulburările de sudorație, tulburările de salivație, hipotensiunea ortostatică, sunt mai frecvente odată cu înaintarea în vârstă a pacienților și sunt prezente încă din stadiul I al bolii Parkinson după clasificarea Hoehn-Yahr.
22. Ca urmare a prelucrării datelor statistice se poate susține idea că aceste simptome non-motorii există înaintea stabilirii diagnosticului de boală Parkinson.

23. Disfuncția sistemului olfactiv, constipația, durerea cronică, tulburările genito-urinare și cele cardiovasculare, alături de un istoric familial pozitiv de boală Parkinson s-ar putea asocia într-un scor de risc în faza premotorie a bolii Parkinson.

Contribuția novativă pe care a adus-o această lucrare constă în:

- abordarea pacientului cu boală Parkinson în stadiile inițiale ale bolii imediat după diagnosticare;
- cercetarea tulburărilor non-motorii senzitivo-senzoriale și vegetative înainte ca ele să facă obiectul acuzelor pacientului.

Studiul a cuprins un număr mare de pacienți (200 pacienți), iar prelucrarea statistică a datelor, alături de complexitatea examinării ne-a oferit o imagine integrată asupra asocierilor și corelațiilor dintre diferite tulburări senzitivo-senzoriale și autonome, precum și asupra prezenței acestora încă din stadiile incipiente ale bolii Parkinson.

O altă particularitate rezultată din studiu constă în faptul că nu s-a putut stabili o legătură între severitatea bolii și severitatea afectării funcției olfactive, respectiv intensitatea și frecvența durerii.

Prezența mai multor tulburări non-motorii încă din stadiul I al bolii, dovedită statistic la lotul studiat, reprezintă o contribuție importantă care dovedește că aceste simptome non-motorii sunt prezente la pacienții cu boală Parkinson înainte de diagnosticarea bolii.

Abordarea pacientului cu boală Parkinson este extrem de complexă, iar prezența precoce a simptomelor non-motorii înaintea simptomelor motorii, trebuie recunoscută și abordată de clinician.