

I.O.S.U.D.  
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN  
CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ U.M.F. CRAIOVA

**REZUMAT**  
**TEZĂ DE DOCTORAT**

**MANIFESTĂRI DIGESTIVE LA**  
**PACIENȚII CU**  
**BOALA PARKINSON**

Doctorand:

Dr. OANA CRICIOTOIU (GÂLCEAVĂ)

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. GHEONEA DAN IONUȚ

Craiova

2019

## Cuprins

STADIUL CUNOAȘTERII .....	3
INTRODUCERE .....	3
Epidemiologie.....	3
Fiziopatologie .....	3
Manifestări clinice în BP .....	4
Manifestări digestive .....	4
Diagnostic pozitiv și diferențial .....	4
Tratament.....	5
CONTRIBUȚII PROPRII.....	5
Material și metode .....	6
Rezultate .....	7
Analiză descriptivă .....	7
Corelații și comparații.....	7
CONCLUZII.....	13
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	13

**Cuvinte cheie:** Boala Parkinson, manifestări digestive, terapii avansate

## **STADIUL CUNOAȘTERII**

### **INTRODUCERE**

Boala Parkinson (BP) este o afecțiune neurodegenerativă cronică, progresivă. Aceasta se caracterizează prin bradikinezie, rigiditate musculară și tremor de repaus. Inițial descrisă ca tulburare motorie, în ultima perioadă de timp, acest concept s-a schimbat, iar BP este în zilele noastre atât o tulburare non-motorie cât și motorie.(1)

### **Epidemiologie**

BP este a doua cea mai frecventă boală neurodegenerativă după boala Alzheimer. Aceasta afectează preponderent pacienți cu vârsta peste 60 ani.(2) Printre factorii de risc putem enumera istoricul familial de BP, mutațiile genetice, expunerea la insecticide. Factorii de protecție sunt reprezentați de fumat, consum de cafeină, exerciții fizice.(3)

### **Fiziopatologie**

Cea mai caracteristică modificare fiziopatologică este reprezentată de pierderea neuronilor dopaminergici de la nivelul substanței negre și de la nivelul ganglionilor bazali. (4) Aceasta determină apariția simptomatologiei motorii precum bradikinezia, rigiditatea musculară numai după ce mecanismele compensatorii au fost învinse și 60-80% din neuronii dopaminergici sunt distruși. Majoritatea neuronilor restanți prezintă incluziuni eozinofile cu halou periferic numite corpi Lewy.(5) Asemenea corpurilor Lewy de la nivelul sistemului nervos central au fost descoperite incluziuni identice structural la nivelul plexului Auerbach și Meissner . s-a emis astfel o ipoteză conform căreia sistemul nervos enteric este implicat

în inițierea patologiei BP prin propagarea retrogradă pe calea nervului vag la nivelul sistemului nervos central.(6)

## **Manifestări clinice în BP**

Manifestările clinice cardinale sunt reprezentate de bradikinezie, rigiditate musculară și tremor de repaus.

Simptomele non-motorii, tot mai studiate în ultima perioadă, în cadrul bolii sunt: disfuncție cognitivă și demență, psihoză și halucinații, tulburări ale dispoziției, tulburări de somn, fatigabilitate disfuncție autonomă, disfuncție olfactivă disfuncție gastrointestinală, durere și tulburări senzoriale, manifestări cutanate (seboree), rinoree

## **Manifestări digestive**

Manifestările digestive includ sialoreea, disfagia, modificări ale gustului, tulburări ale evacuării gastrice, scădere ponderală, constipație și tulburări de defecație. Acestea reprezintă atât componente motorii cât și non-motorii.(7)

## **Diagnostic pozitiv și diferențial**

Diagnosticul de BP în timpul vieții se bazează pe trăsăturile sale clinice distincte extrase din istoric și examenul neurologic. Trebuie să fie prezentă cel puțin, bradikinezia plus tremor sau rigiditate pentru a lua în considerare diagnosticul de BP.

Determinarea că BP este cauza parkinsonismului motor necesită prezența unor criterii de susținere pentru a contrabalansa prezența oricăror „steaguri roșii” și necesită absența criteriilor de excludere absolută .

Diagnosticul clinic al BP este stabilit prin criteriile MDS (Movement Disorder Society) de diagnostic pentru boala Parkinson.(8)

Diagnosticul diferențial se face cu demența cu corpi Lewy (DLB), degenerarea corticobazală (CBD), atrofie multisistem (MSA) și paralizie supranucleară progresivă (PSP)

## **Tratament**

Până în acest moment nu a fost descoperit un tratament cu impact asupra evoluției bolii. Levodopa este considerat standardul de aur în ceea ce privește tratamentul simptomatic al BP. Există mai multe tipuri de tratament pentru acești pacienți precum: tratament medicamentos, tratament chirurgical și tratament non-medicamentos.(9)

## **CONTRIBUȚII PROPRII**

Scopul acestui proiect este reprezentat de evaluarea impactului manifestărilor digestive asupra vieții pacienților cu BP în vederea limitării acestuia.

Astfel se vor putea limita dizabilitățile produse de aceasta printr-un tratament cât mai precoce cu îmbunătățirea calității vieții.

De asemenea acesta ar putea avea un efect asupra speranței de viață a acestor pacienți, majoritatea decedând din cauza unor complicații asociate precum pneumonia de aspirație datorată tulburărilor de deglutiție.

Obiectivul principal este reprezentat de evaluarea tulburărilor digestive în raport cu forma de administrare a terepiei dopaminergice.

Obiectivele secundare sunt reprezentate de:

- Evaluarea manifestărilor digestive în raport cu stadiul bolii.
- Compararea manifestărilor digestive cu subtipurile motorii ale bolii

- Evaluarea impactului manifestărilor digestive asupra calității vieții.

## **Material și metode**

Baza de studiu a fost constituită dintr-un lot de 109 pacienți cu Boala Parkinson diagnosticată clinic, evaluați în perioada 2017-2019. Am efectuat un studiu de tip prospectiv în care au fost incluși pacienți internați în Spitalul Clinic de Neuropsihiatrie din Craiova în perioada 2017-2019.

Pacienții au fost împărțiți în două loturi în funcție de forma de administrare a medicației. Astfel:

- lotul I a fost format din pacienți tratați cu medicație dopaminergică administrată pe cale orală
- lotul II a fost alcătuit din pacienți tratați cu levodopa/carbidopa cu administrare continuă intrajejunală

Parametrii evaluați:

Parametrii luați în considerație pentru a fi studiați sunt împărțiți în următoarele categorii:

Parametri descriptivi:

- Sex
- Vârstă
- Mediu de proveniență
- Diagnostice clinice la internare

Parametrii asociați bolii:

- Vârsta la debutul simptomatologiei
- Diagnostice secundare
- Medicație administrată
- Scale de evaluare efectuate de medicul examinator
- Chestionare de evaluare completate de pacient

## **Rezultate**

Datele prelevate au fost incluse într-o bază de date prin introducerea tuturor parametrilor menționați anterior pentru a face posibilă evaluarea rezultatelor.

### **Analiză descriptivă**

Analiza pacienților incluși în studiu arată că tendința generală se menține și în acest caz, astfel, bărbații reprezintă procentul majoritar când evaluăm distribuția pe sexe a pacienților cu BP. Astfel în cadrul studiului nostru au fost incluși 69 pacienți de sex masculin și 40 de sex feminin.

Din punct de vedere al mediului de proveniență putem aprecia o ușoară predominanță a pacienților din mediul rural, cu un număr de 57 bolnavi domiciliați în mediul rural și 52 în mediul urban.

Din punct de vedere al categoriei manifestărilor digestive, bolnavii analizați au prezentat o prevalență crescută a constipației urmată îndeaproape de pierderea sau modificarea gustului și de hipersalivație.

Gradul de incapacitate măsurat cu ajutorul scalei Schwab and England în cadrul pacienților studiați a fost cuprins între 10 și 100% cu o medie de 53,21 și o deviație standard de 24.49 procente.

### **Corelații și comparații**

În cadrul acestui capitol am analizat posibilele legături între diferitele manifestări ale BP la pacienții studiați.

Pentru analiza statistică pacienții înrolați în studiu au fost împărțiți în mai multe loturi. Astfel, lotul general cuprinde toți pacienții indiferent de forma de administrare a medicației dopaminergice, Lotul I a cuprins pacienții aflați în tratament cu

medicație orală iar Lotul II pe cei tratați cu Levodopa cu administrare intrajejunală.

Astfel lotul general format din 109 pacienți a fost împărțit în lotul I cu un număr de 75 pacienți și lotul al II-lea compus din 34 bolnavi.

Distribuția pe vârstă a pacienților arată o asemănare aproape identică între lotul general și pacienții tratați cu medicație orală, în timp ce pacienții tratați cu medicație intrajejunală prezintă o plajă mai redusă a vârstei, cu o medie sub loturile anterioare

În ceea ce privește vârsta la debutul simptomelor distribuția se schimbă. Astfel, în lotul I observăm o vârstă mai înaintată la debutul simptomelor spre deosebire de lotul II unde vârsta la debut scade și până la 38 ani.

Acest fapt ar putea fi un factor de risc pentru necesitatea administrării medicației intrajejunale și implicit pentru creșterea prevalenței tulburărilor digestive la acești pacienți.

Împărțirea pe forme de boală a evidențiat prevalențe diferite în cadrul celor 3 loturi. În timp ce în lotul general a predominat forma tremorigenă urmată îndeaproape de cea cu instabilitate posturală, la celelalte două loturi au existat diferențe majore.

Pacienții din lotul I au prezentat o predominanță a formei tremorigene, precedată de forma rigid-akinetică însă ce bolnavii tratați cu L-dopa/carbidopa gel intestinal au prezentat o distribuție diametral opusă față de lotul anterior.

Acest fapt ar putea dovedi predominanța simptomelor digestive în cadrul pacienților cu BP forma cu instabilitate posturală

### ***Corelații între simptomele digestive și stadiul Hoehn&Yahr***

Compararea domeniului simptomelor digestive din cadrul chestionarului NMSQ cu stadiul bolii analizat cu ajutorul stadializării Hoehn&Yahr în lotul general a arătat o corelație pozitivă cu o semnificație statistică puternică cu  $p < 0.001$ .

Analiza frecvenței tulburărilor digestive asociate BP în raport cu evoluția bolii exprimată prin stadializarea Hoehn&Yahr arată o prevalență crescută a constipației în toate stadiile bolii, urmată de hipersalivație, modificarea gustului, senzația de defecație incompletă, tulburările asociate gastroparezei precum greață, varsături.

Cea mai rar întâlnită manifestare a fost încontinența pentru materiile fecale, prezentă doar în cazul stadiului 3 și 5 al bolii în cadrul studiului nostru.

În cazul lotului I s-a menținut legătura dintre simptomele digestive și stadiul bolii. Acestea au prezentat cu o corelație pozitivă, cu semnificație statistică cu  $p < 0.001$ .

În cazul lotului II a existat o corelație pozitivă între manifestările digestive și stadiul H&Y însă de această dată nu a existat o semnificație statistică ( $p = 0.051$ ).

### ***Corelații între NMSQ și stadiul Hoehn&Yahr***

Observăm prezența unei legături între acestea și stadiul BP determinat cu ajutorul stadializării Hoehn&Yahr.

Astfel putem vedea mai jos prezența unei corelații pozitive între NMSQ și stadiul H&Y, cu o semnificație statistică cu  $p < 0.001$ .

Acest fapt evidențiază că pe măsură ce boala avansează, simptomatologia non-motorie se accentuează.

În cadrul analizei lotului I observăm menținerea aceleiași tendințe ca în lotul general supraincent, prezentând o corelație pozitivă cu o semnificație statistică puternică ( $p < 0.001$ ).

În schimb în cadrul analizei lotului II situația se schimbă, iar între stadiul bolii și manifestările non-motorii nu mai există o corelație cu semnificație statistică.

### *Corelații între NMSQ și UPDRS motor*

Pentru o imagine mai clară a legăturii dintre manifestările motorii și non-motorii, rezultate din analiza datelor pacienților incluși în acest studiu, am efectuat corelații între domeniile non-motorii ale chestionarului NMSQ și simptomatologia motorie evaluată prin scorul UPDRS.

Putem observa în tabelul subiacent că nu toate domeniile NMSQ au prezentat o corelație pozitivă cu semnificație statistică cu scorul UPDRS.

Domeniile gastrointestinal și cel al tulburărilor de somn au prezentat cea mai puternică corelație cu manifestările motorii.

Acestea au fost urmate de tulburările gastrointestinale, tulburări divese, halucinații și tulburările de memorie.

Pe de altă parte tulburările urinale, tulburarea depresivă și tulburările sexuale nu au prezentat corelații semnificative statistic cu simptomatologia motorie.

### ***Corelații între simptomele digestive și UPDRS motor***

Când comparăm simptomele digestive cu manifestările motorii asociate BP la lotul general observăm o legătură stransă între acestea printr-o corelație pozitivă cu o semnificație statistică puternică cu  $p < 0.001$

Corelația pozitivă între simptomele digestive și UPDRS-ul motor se menține și în cazul lotului I cu o semnificație statistică puternică cu  $p < 0.001$

În cazul lotului II analiza simptomelor digestive în comparație cu manifestările motorii ne arată că medicația intrajeunală ar putea schimba intensitatea manifestărilor motorii acestea nemaifiind în concordanță cu evoluția simptomelor digestive. În acest caz nu mai există o corelație între cele două.

### ***Corelații între UPDRS motor și PDSS***

Analiza tulburărilor de somn în raport cu manifestările motorii asociate a evidențiat corelații negative în cadrul pacienților tratați cu medicație orală însă bolnavii tratați cu terapie dopaminergică cu administrare intrajeunală nu au prezentat o interrelație între scorurile PDSS și UPDRS motor.

### ***Corelații între UPDRS motor și MMSE***

Analiza comparativă a tulburărilor cognitive în raport cu simptomatologia motorie a evidențiat prezența interrelației dintre acestea în cazul lotului general și a pacienților tratați cu terapie dopaminergică pe cale orală.

În acelaș timp pacienții din lotul II nu mai păstrează aceeași tendință ceea ce ar putea indica faptul că administrarea continuă de L-dopa/carbidopa gel intestinal poate influența tulburările cognitive.

Menționăm faptul că în acest studiu nu au fost incluși pacienți cu deficit cognitiv major deoarece acesta prezenta un impediment în fața aplicării bateriei de teste, bolnavii nemaifiind capabili să își autoevalueze starea.

### ***Corelații între NMSQ și PDQ-8***

Analiza relației dintre manifestările non-motorii și calitatea vieții a evidențiat o interrelație pozitivă atât în lotul general cât și în loturile I și II.

Acest fapt arată importanța evaluării amanunțite a manifestărilor non-motorii deoarece impactul acestora asupra calității vieții pacienților cu BP este unul major.

### ***Corelații între simptomele digestive și PDQ8***

Analiza influenței simptomelor digestive asupra calității vieții în cadrul lotului general a arătat o corelație pozitivă cu  $p < 0.001$  semnificativ statistic.

Aceeași tendință s-a menținut și în cazul pacienților tratați cu medicație orală arătând efectul manifestărilor digestive asupra calității vieții acestor bolnavi cu o corelație pozitivă între simptomele digestive și PDQ-8 cu  $p < 0.001$ .

În cazul lotului II corelația pozitivă s-a păstrat cu o semnificație statistică puternică  $p = 0.001$  în ciuda numărului mai mic de pacienți

## CONCLUZII

Pacienții cu BP prezintă numeroase manifestări non-motorii pe lângă manifestările motorii asociate bolii. Interrelația dintre acestea determină scăderea calității vieții atât prin limitările funcționale determinate de manifestările motorii cât și prin perturbarea vieții sociale indusă de manifestări non-motorii.

Analiza relației dintre vârsta la debutul simptomatologiei și tipul de medicație necesar a dus la concluzia că pacienții ce prezintă primele simptome la o vârstă mai tânără au o susceptibilitate crescută de a necesita terapii avansate ulterior în evoluția bolii.

Astfel studiul manifestărilor digestive la pacienții cu BP a arătat importanța diagnosticării precoce a simptomelor gastrointestinale acest fapt influențând managementul pacientului cu BP.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. *Med Clin North Am.* 2019 Mar;103(2):337–50.
2. Lill CM. Genetics of Parkinson's disease. *Mol Cell Probes.* 2016 Dec;30(6):386–96.
3. Lill CM, Klein C. Epidemiologie und Ursachen der Parkinson-Erkrankung. *Nervenarzt.* 2017 Apr 13;88(4):345–55.
4. Flores-Cuadrado A, Saiz-Sanchez D, Mohedano-Moriano A, Martinez-Marcos A, Ubeda-Bañon I. Neurodegeneration and contralateral  $\alpha$ -synuclein induction after intracerebral  $\alpha$ -synuclein injections in the anterior olfactory nucleus of a Parkinson's disease A53T mouse model. *Acta Neuropathol Commun.* 2019 Dec 15;7(1):56.
5. Jacobs ML, Dauvilliers Y, St. Louis EK, McCarter SJ, Romenets SR, Pelletier A, et al. Risk Factor Profile in

Parkinson's Disease Subtype with REM Sleep Behavior Disorder. *J Parkinsons Dis.* 2016 Mar 30;6(1):231–7.

6. Cersosimo MG. Gastrointestinal Biopsies for the Diagnosis of Alpha-Synuclein Pathology in Parkinson's Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:1–6.
7. Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garssen J, van Wezel RJA, Kraneveld AD. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2017;8:37.
8. Marek K, Adler CH, Liepelt-Scarfone I, Deuschl G, Berg D, Lang AE, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1600–11.
9. Tarakad A, Jankovic J. Diagnosis and Management of Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2017 May 16;37(02):118–26.