

BOALA PARKINSON LA PACIENTUL TÂNĂR – O PROVOCARE DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ

S. Nica, I. Davidescu, F. Tischler
Spitalul Clinic Colentina, București

REZUMAT

Boala Parkinson este o afecțiune neurologică degenerativă, care în mod obișnuit afectează adultul de vârstă a treia. Existența cazurilor cu debut precoce este o realitate, iar terapia acestor pacienți impune o conduită specială, având în vedere reacțiile adverse cunoscute ale terapiei de lungă durată cu medicație clasică. Studiul nostru a inclus pacienți internați în Clinica neurologică Colentina, în anul 2004, diagnosticați cu B.P. la care debutul afecțiunii a fost înainte de 55 ani, având o medie de vârstă de 51,58 ani, în momentul internării. Au fost identificați 16 pacienți, 4 femei și 12 bărbați cu semne clinice evidente de B.P., diagnosticați pe baza examenului clinic. 5 dintre pacienți au fost diagnosticați cu ocazia internării, iar restul aveau un timp mediu de evoluție a bolii de 3,18 ani. Din punct de vedere al simptomatologiei au predominat formele tremorigene (9 pacienți); forma predominant rigidă a fost întâlnită la 4 pacienți, iar cea mixtă la 3 pacienți. Doar la cei foarte tineri s-a exclus o eventuală Boală Wilson pe baza testelor specifice. La nici un pacient nu s-a pus în evidență o încărcătură genetică, dar având în vedere vârsta pacienților și posibilitatea existenței unor forme genetice cu afectarea genelor Parkin 1, 2,..., ne întrebăm: cum ar fi posibil și în România să punem un diagnostic genetic și ce beneficiu terapeutic ar avea acești pacienți?

ABSTRACT

Parkinson disease is a neurodegenerative disorder usually of the elderly. In some patients the onset of the disease is in young, and the therapy in these cases is special because of the fluctuations in their response to classical treatment used for long term. Our study had included 16 patients, 4 females and 12 males, with evident clinical signs of Parkinson disease hospitalized in Colentina Neurological Clinic in 2004, with evident clinical signs of Parkinson disease and the onset under 55 years of age, with a mean age of onset about 51.58 years. 5 of these patients were diagnosed at the admission in hospital, and the rest of them had a course of disease for about 3.18 years. On clinical examination, the disease begins insidiously with tremor (9 patients), with rigidity for 4 patients and with bradykinesia, tremor and rigidity for 3 patients. Only the very young patients were tested for a possible Wilson disease. No evidence of hereditary Parkinson disease was showed out of our study, but there is such a possibility with the implication of Parkin gene 1, 2,..., and we want to know: is it possibly in Romania to make a genetic diagnosis and what is the benefit of these for the patients?

Boala Parkinson este o boală degenerativă, lent progresivă, care afectează în general persoanele de vârstă a treia. Deși este o afecțiune ușor de recunoscut clinic și relativ ușor de diagnosticat, atunci când boala evoluează de mai mult timp, la debut sau în formele incipiente, poate fi greu de recunoscut, mai ales la pacienți tineri, la care diagnosticul corect poate fi ignorat și întârziat luni sau chiar ani de zile.

Se consideră ca fiind cu debut precoce o boală Parkinson instalată înainte de 40 de ani, situație relativ rară în comparație cu formele de boală cu debut clasic, dar importantă din punct de vedere al abordului terapeutic și ca urmare a invalidităților posibile. Totuși o anamneză foarte corectă la pacienți cu debut în decada a 5-a de viață poate evidenția apariția primelor semne de boală cu mult timp înaintea diagnosticului corect. Debutul unei boli Parkinson idiopatice înainte de 21 de ani este excepțională și cercetările au sugerat două situații patologice distincte: parkinsonismul juvenil și distonia l-dopa responsabilă. Parkinsonismul juvenil apare sporadic sau ca o condiție ereditară cu transmitere autosomal recesivă, ce asociază o mutație a genei ce codifică proteina parkin (PARK 1, 2, 5...) și alfa sinucleina. Această mutație genetică evidențiată

la unii pacienți deschide o nouă cale de cercetare pentru a întârzia debutul și a încetini evoluția bolii. A fost descrisă și o genă PARK8, de pe cromozomul 12 ce codifică o proteină numită dardarină, la mai multe familii din Spania și Anglia. Spre deosebire de boala Parkinson sau parkinsonismul juvenil, distonia responsabilă la l-dopa nu este o boală degenerativă și nu se asociază cu pierdere de neuroni dopaminergici, ci se datorează unei mutații la nivelul unei enzime implicate în activitatea tirozin hidroxilazei, cu rol în sinteza dopaminei.

Pacienții cu boală Parkinson cu debut precoce au o simptomatologie similară bolii cu debut tardiv, dar se asociază mai frecvent distonia, mai ales la membrele inferioare.

Pornind de la aceste date din literatură am încercat să evaluăm numărul pacienților diagnosticați cu boală Parkinson la vârste tinere, internați în Clinica Colentina în anul 2004. Au fost identificați 16 pacienți al căror debut s-a situat sub vârsta de 55 de ani, criteriul de diagnosticare fiind simptomatologia clinică tipică. Dacă am fi luat ca reper vârsta de 40 de ani, așa cum este considerată în literatură, numărul acestor pacienți se reducea la 2; dar am considerat că sub 55 de ani

pacienții sunt încă în plină activitate și această afecțiune îi invalidează în mod ireversibil. Proporția dintre sexe a fost net în favoarea sexului masculin (4 femei și 12 bărbați). Numărul pacienților internați nu are o valoare statistică mai ales pentru că pacientul cu boală Parkinson se adresează în primul rând în ambulator și nu ajunge în clinică decât în situații de impas terapeutic sau printr-o conjunctură care face să fie diagnosticat în clinică. Astfel se explică și procentul mare de pacienți (5 din 16) diagnosticați cu ocazia internării, deși simptomele evoluau de mai mult timp.

În USA prevalența bolii Parkinson este evaluată la 0,2%, dar crește cu vârsta până la 2% la peste 70 de ani. Prevalența este de 25-50 de pacienți la 100000 de locuitori sub 50 de ani și de 5 la 100000 de locuitori sub 40 de ani. Se pot remarca studii care dovedesc debutul bolii înainte de 40 de ani, deși diagnosticul este pus mult mai târziu. În cazurile de boală Parkinson cu debut la vârsta tânără, rolul factorilor genetici este dovedit în multe situații; gena parkin este considerată ca fiind responsabilă, iar formele de BP datorate acestei mutații au o progresie lentă și o responsivitate bună la tratament.

În familiile pacienților luați în studiul nostru nu s-a pus în evidență factorul genetic. În literatură se consideră că până la jumătate dintre pacienții al căror debut se situează înainte de 45 de ani și au un istoric familial de boală Parkinson au determinism genetic dovedit prin mutații la nivelul genei parkin.

METODA DE DIAGNOSTIC

Diagnosticul de boală Parkinson la tânăr se pune similar cu cel de la pacientul vârstnic, pe baza combinației dintre semnele clasice: tremor, rigiditate, bradikinezie și instabilitate posturală, asociate cu modificările de mers și de postură. Simptomele sunt la început vagi, neclare, nespecifice, și evoluează insidios luni sau chiar ani.

- **Tremor.** Este cel mai comun simptom de debut, ce apare la 70% dintre pacienți, uneori fiind atribuit doar stress-ului, anxietății, oboselii. Dintre cei 16 pacienți luați în studiu 9 au debutat cu tremor, unilateral, cu evoluție spre accentuare și bilateralizare.
- **Bradikinezia.** Poate simula astenie la debut, chiar deficit motor fără obiectivare la examenul clinic neurologic, pierderea dexterității pentru mișcările fine, cum ar fi scrisul. La nivel facial poate sugera depresie sau astenie, asociindu-se cu modificarea vocii și hipersalivație. 3 pacienți din lotul studiat au avut ca debut bradikinezia.
- **Rigiditatea.** Este descrisă mai puțin frecvent la pacienții cu debut precoce al bolii Parkinson, dar în lotul nostru s-a regăsit ca semn de debut la 4 pacienți.

Pacienții asociază și alte semne de tipul disautonomiei, bradilaliei, bradipsihiei. De asemenea distonia este frecventă la pacientul cu debut precoce al bolii și poate fi chiar semn inițial de boală. Prezența altor semne neurologice este mai degrabă un criteriu de excludere al diagnosticului de boală Parkinson decât de orientare spre acest diagnostic. Pacienții tineri au mai frecvent tremor și crampe, dar au și o mai bună stabilitate în mers și mai puțin instabilitate posturală. Par să prezinte mai frecvent mișcări involuntare, dischinezii secundare medicației, dar tolerează mai bine unele efecte adverse ale medicației.

Pacienții diagnosticați în clinică au prezentat:

- formă tremorigenă = 9 pacienți
- formă predominant rigidă = 4 pacienți
- formă mixtă = 3 pacienți

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Se impune diferențierea de afecțiuni ce evoluează cu sindrom extrapiramidal, dar sunt puțin sau deloc responsive la l-dopa.

1. Parkinsonismul post medicamentos (la antiemetice sau antipsihotice) a fost exclus la toți pacienții luați în studiu printr-o anamneză foarte amănunțită.
2. Statusul multiinfarct a fost exclus prin anamneză, examenul clinic și, acolo unde existau dubii, imagistic. Pacientul cu un sindrom parkinsonian cu această etiologie are de obicei semne piramidale, nu are tulburări vegetative și nu răspunde la terapia cu l-dopa.
3. Scleroza multiplă ar putea intra în discuție datorită vârstei, la unii pacienți, dar este o cauză foarte rară de sindrom extrapiramidal.
4. Paralizia supranucleară progresivă nu produce tulburări vegetative severe, dar se asociază cu oftalmoplegie și nu răspunde la l-dopa.
5. Atrofia multisistemică este slab responsivă la terapia cu l-dopa, iar manifestările oftalmologice includ nistagmus, mioză, ce se asociază ataxiei, sindromului piramidal, tulburărilor vegetative și mai rar amiotrofiei.
6. Alte afecțiuni ce pot evolua cu sindrom extrapiramidal:
 - boala Wilson
 - coreea adultului
 - coreea gravidarum
 - distonia l-dopa responsivă
 - coreea Huntington
 - boala Hallevorden-Spatz
 - atrofia multisistemică
 - neuroacantocitoza
 - atrofia olivopontocerebeloasă
 - paralizia progresivă supranucleară
 - degenerescența strio-nigrală
 - sindromul Parkinson-plus

PARACLINIC

- În general nu sunt necesare investigații specifice pentru diagnosticul de boală Parkinson. La tineri și adolescenți boala este extrem de rară și trebuie să eliminăm cu atenție orice posibilă situație ce poate conduce la un diagnostic eronat (medicație neuroleptică).
- Boala Wilson poate determina o simptomatologie sugestivă pentru BP, dar determinarea ceruloplasminei, cupremiei, cupruriei, aminoaciduriei, prezența inelului Kayser-Fleischer, va elucida diagnosticul.*
- Boala Huntington poate produce rigiditate și bradikinezie la adultul tânăr, și ar necesita teste ADN pentru excludere.***
- Neuroacantocitoza poate produce distonie și rigiditate, asociate altor semne neurologice.
- Există un test biochimic ce poate fi folosit pentru a investiga pacienții suspecți de distonie L-dopa responsabilă: pacientul nu are posibilitatea de a transforma fenilalanina în tirozină (după administrarea a 100 mg/kg de fenilalanină se măsoară nivelul plasmatic de tirozină și fenilalanină la 1 și 2 ore, dar nu se poate aprecia până în prezent sensibilitatea și specificitatea testului.***)
- Testele imagistice nu sunt necesare în general la pacientul cu boală Parkinson tipică, mai ales la cei cu debut asimetric și cu răspuns terapeutic bun.
- Imagistica cerebrală (CT, RMN) este necesară la pacientul tânăr (sub 50 ani) cu semne și evoluție atipică, fiind posibile evidențierea calcificărilor de nucleu bazali, depuneri de fier, hidrocefalie, infarcte multiple, scleroza multiplă, tumori, leucodistrofii, necroze striatale datorate unor boli cu incluzii mitocondriale.*
- Single-photon emission CT (SPECT) și positron emission tomography (PET) sunt investigații funcționale ce pot evidenția anomaliile nucleilor bazali la pacienți cu afectare incipientă, dar nu diferen-

țiază boala Parkinson de alte tipuri de parkinsonism.***

N.B. Nu toate aceste teste ne sunt accesibile!

TRATAMENT

Pacienții luați în studiu au primit mai multe scheme de tratament:

I. Monoterapie: 8 pacienți:

*L-dopa = 5

*agoniști dopaminergici = 1

*Amantadina = 2

II. 2 antiparkinsoniene: 5 pacienți:

*agonist dopaminergic + L-dopa = 2

*amantadina + L-dopa = 1

*L-dopa + inhibitor COMT = 2

III. 3 antiparkinsoniene: 3 pacienți:

*L-dopa + IMAO-A + agonist dopaminergic = 2

*L-dopa + IMAO-A + inhibitor COMT = 1

CONCLUZII

1. Pacienții tineri cu BP au o speranță de viață de 30-40 de ani.
2. Formele clinice cel mai frecvent întâlnite la pacienții tineri luați în studiu au fost cele tremorigene.
3. Terapia își propune să asigure o calitate a vieții cât mai bună și să mențină independența pacienților cât mai mult timp.
4. Accesibilitatea mai bună la investigații ar asigura un diagnostic corect cât mai precoce.
5. În unanimitate se recomandă introducerea cât mai tardiv posibil a terapiei cu L-dopa și inițierea terapiei cu agoniști dopaminergici, pentru întârzierea efectelor adverse de tipul diskineziilor și distoniilor, situație care nu se regăsește la pacienții din lotul prezentat. Nu s-a administrat nici măcar tuturor celor 5 pacienți diagnosticați cu ocazia internării agonist dopaminergic, în principal din cauza dificultății de procurare a medicației.

BIBLIOGRAFIE

- Fernandez HH, Friedman JH, Jacques C** – Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1999 May, 14(3): 484-487 [Medline].
- Hyland K, Fryburg JS, Wilson WG** – Oral phenylalanine loading in dopa-responsive dystonia: a possible diagnostic test. *Neurology*, 1997 May, 48(5): 1290-1297 [Medline].
- Ishikawa A, Takahashi H** – Clinical and neuropathological aspects of autosomal recessive juvenile parkinsonism. *J Neurol*, 1998 Nov; 245 (11 Suppl 3): P4-9 [Medline].
- Lucking CB, Durr A, Bonifati V** – Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *N Engl J Med*, 2000 May 25, 342(21): 1560-11567 [Medline].

Nutt JG, Hammerstad JP, Gancher ST – Parkinson's disease: 100 Maxims. London: Edward Arnold 1992.

Olanow CW, Hauser RA, Gauger L – The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1995 Nov, 38(5): 771-777 [Medline].

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E – Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 1997 Jun 27; 276(5321): 2045-2047 [Medline].

Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD – A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med*, 2000 May 18, 342(20), 1484-1491 [Medline].

Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R – Young-onset Parkinson's disease revisited-clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord*, 1998 Nov; 13(6): 885-894 [Medline].

Shannon KM, Bennett JP Jr, Friedman JH – Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group [published erratum appears in *Neurology* 1998 Mar; 50(3): 838]. *Neurology*, 1997 Sep; 49(3): 724-728 [Medline].

Tassin J, Durr A, Bonnet AM – Levodopa-responsive dystonia. GTP cyclohydrolase I or parkin mutations? *Brain*, 2000 Jun; 123 (Pt 6): 1112-1121 [Medline].

Watts RL, Koller WC – Movement Disorders: *Neurologic Principles and Practice*, New York: McGraw-Hill; 1997.

Weiner WJ, Lang AE – Movement Disorders: A Comprehensive Survey. Mt Kisco, NY: Futura; 1989: 23-220