

# GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN BOALA PARKINSON

GHID AL SOCIETĂȚII DE NEUROLOGIE DIN ROMÂNIA

AUTORI: *Asist. Univ. Dr. Daniela Anghel,*  
*Șef lucrări Dr. Mihai Vasile, Dr. Amalia Ene, Conf. Dr. Jozsef Szasz*  
Grupul de lucru SNR pentru boli neurodegenerative

Coordonator: *Prof. Dr. Bogdan Ovidiu Popescu*



# DIAGNOSTIC

## Prefață

Scopul acestui ghid este acela de a revizui noțiunile teoretice generale și recomandările actuale cu privire la diagnosticul și tratamentul bolii Parkinson, în acord cu cele mai recente ghiduri de practică medicală internațională, având în vedere faptul că ultima variantă a ghidului de diagnostic și tratament publicată de către Societatea de Neurologie din România a fost în anul 2009. Deși am analizat mai multe ghiduri de diagnostic și tratament publicate între 2009 și 2023, ne-am oprit asupra ghidului Societății Suedeze de Tulburări ale Comportamentului Motor – SWEMODIS, revizuit în anul 2019<sup>13</sup>, precum și asupra Ghidului clinic de management al pacienților cu boală Parkinson publicat în Spania.<sup>14</sup> Aceste ghiduri au fost completate cu date din literatura de specialitate publicate recent și cu comentariile experților români ce au participat la acest material.

# DEFINIȚII

## Parkinsonism

Leziunile și bolile care afectează funcția neuronilor dopaminergici din ganglionii bazali determină semne clinice caracteristice, cum ar fi bradikinezia (mișcări lente, reducerea progresivă a vitezei și amplitudinii mișcărilor repetitive), rigiditatea musculară (creșterea tonusului muscular, relaxare musculară insuficientă) și tremor de repaus. Orice leziune a sistemului dopaminergic, indiferent de cauză sau mecanism, poate genera aceste semne, precum și alte semne și simptome – care, printr-un termen colectiv, sunt numite *parkinsonism*.

## Boala Parkinson

Termenul utilizat pentru un proces patologic neurodegenerativ progresiv, cu un tablou relativ caracteristic al bolii și caracterizat în primul rând prin parkinsonism. Pacienții trebuie informați că diagnosticul inițial de boală Parkinson se bazează pe probabilități și că există o anumită procedură care trebuie urmată înainte de a se putea stabili un diagnostic clar. Este posibil ca diagnosticul să necesite o reevaluare după o anumită perioadă.

## Parkinsonism secundar

Este termenul folosit pentru parkinsonismul cu un mecanism cunoscut, altul decât boala Parkinson idiopatică sau parkinsonism cu mecanism genetic cunoscut. Exemple tipice sunt parkinsonismul indus de consumul de medicamente, parkinsonismul vascular (post AVC), parkinsonismul indus de substanțe toxice (de exemplu monoxidul de carbon sau cianuri), sau parkinsonismul post traumatic (după traumatisme craniene repetate).

## Parkinsonism atipic (anterior cunoscut ca sindrom Parkinson plus)

Este o denumire pentru alte boli neurodegenerative care prezintă în tabloul clinic pe lângă parkinsonism și alte semne și simptome neurologice mai puțin întâlnite în boala Parkinson, de unde și denumirea de parkinsonism atipic. Termenul include mai multe afecțiuni, precum: atrofia multisistem cu mai multe subtipuri precum cea cu parkinsonism (MSA-P) cunoscută anterior sub denumirea de degenerescență striatonigrică, forma cu manifestări cerebeloase (MSA-C) cu denumirea anterioară de atrofie olivo-pontocerebeloasă, paralizia supranucleară progresivă (PSP), degenerescența cortico-bazală (CBD), boala cu corpi Lewy (LBD), precum și alte boli ale ganglionilor bazali.

## Hipokinezie

Sărăcirea/diminuarea comportamentului motor.

## Bradikinezie

Diminuarea vitezei și amplitudinii mișcărilor repetitive.

## Tremor de repaus

Mișcare involuntară ritmică, oscilatorie care apare la nivelul unui segment de corp relaxat (sprijinit, pentru examinare) și care nu este sub acțiunea voluntară musculară inclusiv antigravitațională.

## Rigiditate musculară

Tonus muscular crescut la mișcările pasive ale segmentului de corp respectiv și care nu depinde de viteza de deplasare a segmentului respectiv sau de lungimea fibrelor musculare și nu reflectă doar un deficit în relaxarea musculară (distinct de spasticitate și paramiotonie).

Deși semnul “roții dințate” poate fi prezent (semnalând existența tremorului), prezența semnului “roții dințate” în absența rezistenței continue de tip plastic sau în “țeavă de plumb” nu îndeplinește criteriile necesare pentru a defini rigiditatea în parkinsonism.

# INTRODUCERE

Boala Parkinson (BP) este o boală cronică neurodegenerativă, a doua ca frecvență după boala Alzheimer, caracterizată în primul rând prin alterarea comportamentului motor (în primul rând sărăcirea acestuia), modificări ale tonusului muscular, tulburări de postură și de mers, tulburări de scris precum și prin multiple simptome non-motorii (psihiatrice, disautonomice, tulburări de somn și senzoriale).

Boala Parkinson are o mare variabilitate fenotipică clinică și are o etiologie complexă, aproximativ 10% dintre pacienți având o cauză genetică. Boala Parkinson este una dintre principalele boli neurologice dizabilitante ale adultului și afectează calitatea vieții pacientului încă de la debut. Nu doar afecțiunea în sine produce alterarea calității vieții pacientului, ci și complicațiile tratamentului dopaminergic și non-dopaminergic.

## EPIDEMIOLOGIE

Boala Parkinson este o boală cronică care apare frecvent între 40 și 75 de ani, cu un vârf de incidență în decada a-6-a de viață. Apare rar anterior vârstei de 30 de ani. Boala Parkinson este întâlnită în toate țările, în toate grupele etnice, cu o incidență însă mai crescută în mediul rural și la populația caucaziană în comparație cu populația asiatică sau afro-americană<sup>1</sup>.

Studiile de incidență pentru boala Parkinson au arătat rate ale incidenței între 4,9 și 26 cazuri noi la 100.000 de indivizi pentru populația generală<sup>2</sup> și de 160 de cazuri noi la 100.000 de indivizi cu vârsta peste 65 de ani<sup>3</sup>. Raportul de masculinitate se încadrează între 1,3 și 2 în marea majoritate a studiilor.

Rezultatele studiului *Global Burden of Disease Study* publicate în anul 2018 bazându-se pe analiza sistematică a mai multor studii epidemiologice cu privire la impactul bolii Parkinson, evoluția prevalenței, a ratei de fatalitate și a anilor de viață trăiți cu dizabilitate (DALY) între anii 1990 și 2016, au arătat o creștere a numărului de pacienți cu boală Parkinson la nivel mondial de la 2,1 milioane în 1990 la puțin peste 6 milioane. România, conform acestui studiu, are o prevalență a bolii Parkinson în anul 2016 de 40.517 pacienți, având o creștere a prevalenței cu aproximativ 10 % față de anul 1990<sup>9</sup>.

Cel mai important factor de risc pentru boala Parkinson este vârsta. Pe lângă aceasta, conform datelor observate din studii, mai pot fi implicați următorii<sup>3</sup>:

- Expunerea la substanțe organofosforice - pesticide/ierbicide (rotenone/paraquat etc.);
- Prezența melanomului malign;
- Consumul de brânzeturi;
- Consumul de amfetamine/metamfetamine;
- Istoricul de traumatisme craniene repetate.

În urma studiilor populaționale au fost identificați și factori cu potențial protectiv pentru boala Parkinson, precum:

- Fumatul;
- Consumul de cafea și de ceai negru/verde;
- Exercițiul fizic regulat;
- Acid uric seric crescut;
- Consumul de AINS (ibuprofen).

Aproximativ 15% dintre pacienții cu boală Parkinson au istoric familial de boală. Deși, până în prezent, au fost descoperite mai multe gene autozomal dominante și recesive precum și mai multe locusuri ca fiind factori de risc pentru boala Parkinson, doar 5-10% dintre pacienți au o formă monogenică de boală cu tip de transmitere mendeliană, restul pacienților având probabil un determinism ce asociază factorii genetici cu cei de mediu<sup>4</sup>.

# TABLOUL CLINIC AL BOLII PARKINSON

Boala Parkinson este o afecțiune cronică, progresivă, heterogenă ca și tablou clinic și care asociază atât simptome motorii, cât și non-motorii, multe cu o dinamică progresivă în ciuda tratamentului specific bolii; uneori, în cazul celor non-motorii putând să fie chiar agravate de tratament.

Conform criteriilor de cercetare propuse de *Societatea Internațională de Studiu a Tulburărilor de Comportament Motor și Mișcare (IMDS)*, există 3 faze ale bolii Parkinson:

1. **Faza preclinică** în care există prezent procesul neurodegenerativ, dar fără simptome clinice (fără biomarkeri validați încă disponibili, testarea genetică și sfatul genetic este posibil, eventual se identifică și modifică unii factori de mediu);
2. **Faza prodromală** în care sunt prezente simptome și semne clinice, dar nu se poate stabili încă diagnosticul de boală Parkinson (semne și simptome motorii precoce și non-motorii nespecifice, fără biomarkeri sensibili sau specifici de boală, eventual doar biomarkeri pentru neurodegenerare, posibilitatea inițierii unor terapii modificatoare de evoluție a bolii);
3. **Faza clinică** a bolii Parkinson în care semnele motorii clasice de **parkinsonism** sunt prezente (există unele dificultăți de **diferențiere** a parkinsonismului de pseudoparkinsonism în stadiile precoce, suprapunerea tabloului clinic cu alte cauze de parkinsonism neurodegenerativ, precum atrofia multisistem sau paralizia supranucleară progresivă, fără biomarkeri sensibili sau specifici de diagnostic sau de prognostic, uneori teste paraclinice complementare sunt necesare)<sup>5,8</sup>.

## Faza prodromală a bolii Parkinson:

- se caracterizează prin semne și simptome non-motorii nespecifice încă și care debutează cu câțiva ani sau chiar decade anterior fazei clinice a bolii;
- pe lângă simptomele non-motorii putem regăsi în această fază și câteva simptome și semne motorii fruste, uneori asociate procesului natural de îmbătrânire precum schimbarea vocii cu hipofonie, diminuarea mimicii faciale (hipomimie), scăderea dexterității motorii la nivelul degetelor, tendința către o postură a trunchiului ușor aplecată, tulburări de scris, reducerea balansului unui braț în timpul mersului etc.;
- Dintre multitudinea de simptome non-motorii, cele mai multe dovezi de asociere cu această fază a bolii sunt pentru constipație, hiposmie și tulburări de comportament motor asociate fazei REM a somnului (RBD);
- Alte manifestări non-motorii pot fi regăsite în această perioadă precum: urgența la urinat, tulburări sexuale, hipotensiunea arterială, depresia, anxietatea, tulburări de vedere, sindrom disexcitativ;
- Există însă grade crescute de variabilitate simptomatică atât în ceea ce privește secvența de apariție a acestor simptome, cât și viteza de progresie a acestora, una dintre cauzele principale fiind mecanismul etiopatogenic (de exemplu formele monogenice de boală vs. forma idiopatică)<sup>8</sup>.

## Faza clinică a bolii Parkinson

### DIAGNOSTICUL POZITIV AL BOLII PARKINSON

Un grup de experți al Societății Internaționale de studiu a Tulburărilor de Mișcare (*International Movement Disorders Society*) a publicat în anul 2015 un set de criterii clinice pentru boala Parkinson<sup>6</sup>. Aceste criterii clinice vin să înlocuiască criteriile clinico - neuropatologice ale Băncii Britanice de Creiere (UK Brain Bank).

Astfel, conform acestui nou instrument clinic de diagnostic, există mai multe tipuri de criterii (unele pozitive, altele negative) și două grade de certitudine: **boală Parkinson clinic stabilită** și **boală Parkinson probabilă**<sup>6</sup>.

**Diagnosticul clinic stabilit** de boală Parkinson necesită:

- prezența parkinsonismului clinic;
- absența criteriilor absolute și relative de excludere;
- cel puțin 2 criterii suportive<sup>6</sup>.

Tabloul de **parkinsonism** conform acesor criterii necesită **prezența obligatorie a bradikineziei** și asocieră cu **cel puțin unul** din următoarele:

- **tremor de repaus;**
- **rigiditate musculară**<sup>6</sup>.

În comparație cu criteriile neuropatologice ale Băncii Britanice de Creiere (UK Brain Bank Criteria), se observă că a fost eliminat criteriul **tulburări de postură**, motivul fiind acela că acestea apar mai tardiv în evoluția pacienților cu boală Parkinson. Pe de altă parte hipokinezia care diferă teoretic de bradikinezie, este greu de diferențiat clinic de aceasta la unii dintre pacienții cu boală Parkinson.

**Criteriile clinice suportive** de boală Parkinson conform experților MDS sunt următoarele:

- răspunsul benefic și semnificativ clinic al simptomelor la medicația dopaminergică (dispariția semnelor și simptomelor la debutul bolii) sau o marcată îmbunătățire a semnelor clinice la creșterea dozelor și înrăutățirea semnelor clinice la scăderea dozelor de medicație); prezența fluctuațiilor motorii de tip “on-off” și care au avut la un moment dat și aspectul de “wearing-off”;
- prezența diskineziilor induse de levodopa;
- prezența tremorului de repaus;
- prezența pozitivității unor teste cu specificitate mai mare de 80% precum:
  - hiposmie/anosmie ajustată în funcție de vârstă și sex;
  - prezența denervării simpatice cardiace la scintigrafia cu MIBG<sup>6</sup>;

**Criteriile clinice absolute de excludere** pentru boala Parkinson conform MDS sunt următoarele<sup>6,7</sup>:

<b>Criterii absolute de excludere IMDS 2015</b>	
<b>Criterii</b>	<b>Posibilele diagnostice<sup>7*</sup></b>
Tulburări cerebeloase (mers cerebelos, ataxie cerebeloasă, tulburări de oculomotricitate)	<b>Atrofie multisistem forma C (cerebeleoasă) (MSA-C)</b>
Paralizia mișcării de verticalitate în jos a globilor ocular cu aspect de paralizie supranucleară (adică cu mișcări reflexe ale GO păstrate)	<b>Paralizia supranucleară progresivă (PSP)</b>
Diagnosticul de demență frontotemporală varianta comportamentală sau afazie primară progresivă în primii 5 ani de la diagnostic	<b>Paralizie supranucleară progresivă (PSP)</b> <b>Demența frontotemporală (DFT)</b>
Simptome și semne de parkinsonism manifestate izolat la membrele inferioare pentru cel puțin 3 ani de zile	<b>Parkinsonism vascular (PV) sau sindroame de hipertensiune intracraniană normotensivă (SHIN)</b>
Tratament cu un blocant de receptori dopaminergici sau cu un depletiv al rezervelor de dopamină	<b>Parkinsonism indus medicamentos</b>
Absența răspunsului terapeutic semnificativ chiar la doze mari de levodopa în ciuda unei severități cel puțin moderate a bolii (doze mai mari de 600 mg Levodopa/zi)	<b>Atrofie multisistem (MSA)</b> <b>Paralizie supranucleară progresivă (PSP)</b> <b>Degenerescență cortico-bazală (CBD)</b>
Deficite senzitive de tip cortical (epicritice), apraxia ideomotorie sau afazie progresivă	<b>Degenerescență cortico-bazală (CBD)</b> <b>Boală Alzheimer (BA)</b>
Imagistică normală a terminațiilor dopaminergice presinaptice	<b>Cauze nondegenerative de parkinsonism (tremor esențial, tremor distonic, parkinsonism indus medicamentos)</b>

**Criteriile clinice relative de excludere** (“red flags”) ale bolii Parkinson conform MDS<sup>6,7</sup>:

Criterii clinice relative de excludere “red flags” conform criteriilor de diagnostic IMDS 2015	
Criterii	Posibilele diagnostice
Progresie rapidă sau tulburări de mers severe ce necesită utilizarea scaunului cu roțile în primii 5 ani de la momentul diagnosticului	<i>Atrofie multisistem (MSA) Paralizie supranucleară progresivă (PSP)</i>
Lipsa de progresie a simptomelor și semnelor motorii pentru 5 ani de zile	<i>Cauze nondegenerative de parkinsonism (tremor esențial, tremor distonic, parkinsonism indus medicamentos)</i>
Afectarea bulbară severă (disfonie, dizartrie, tulburări de deglutiție) apărute în primii 5 ani de evoluție	<i>Atrofie multisistem (MSA) Paralizie supranucleară (PSP)</i>
Disfuncție respiratorie inspiratorie (stridor diurn sau nocturn)	<i>Atrofie multisistem (MSA)</i>
Disfuncție disautonomică severă în primii 5 ani de zile de evoluție	<i>Atrofie multisistem (MSA)</i>
Hipotensiune ortostatică severă (scăderea TAS > 30 mmHg și a TAD > 15 mmHg)	<i>Atrofie multisistem (MSA)</i>
Incontinență sau retenție urinară	<i>Atrofie multisistem (MSA)</i>
Căderi frecvente (> 1/an) din cauza instabilității posturale în primii 3 ani de zile de la diagnostic	<i>Paralizie supranucleară progresivă (PSP)</i>
Antecolis sever sau contracturi musculare ale extremităților la mâini sau picioare în primii 10 ani de la diagnostic	<i>Atrofie multisistem (MSA)</i>
Absența oricăruia dintre următoarele semne și simptome non-motorii după 5 ani de evoluție	<i>Cauze nondegenerative de parkinsonism (tremor esențial, tremor distonic, parkinsonism indus medicamentos)</i>
Orice semn de sindrom de neuron motor central cu excepția unei asimetrii de ROT și a unui răspuns cutanat în extensie izolat	<i>Atrofie multisistem (MSA) Parkinsonism vascular (PV)</i>
Sindrom parkinsonian simetric pe toată durata evoluției bolii	<i>Parkinsonism atipic</i>

Este imposibilă obținerea unei certitudini diagnostice complete la pacienții în viață. O meta-analiză a studiilor clinice efectuate între anii 1988 și 2014 în care standardul de aur a fost examenul neuropatologic, a identificat o acuratețe a diagnosticului clinic de 80% în medie (CI 75,2%-85,3%), variind între 73% atunci când examenul clinic este efectuat de către nonexperți și 83% în cazul pacienților urmăriți timp îndelungat de către medici experți<sup>11</sup>. Precizia diagnosticului variază considerabil și în funcție de durata bolii, vârsta pacientului precum și în funcție de evoluția în înțelegerea bolii Parkinson (studii mai recente arată, în general, o precizie mai mare). Erorile de diagnostic pot fi atribuite lipsei recunoașterii altor patologii neurodegenerative, cauzelor parkinsonismului secundar sau absenței parkinsonismului autentic (de exemplu, tremor esențial, tremor distonic etc).

Un studiu de validare a acestor criterii clinice ale *International Movement Disorder Society* publicate în anul 2015 au arătat o foarte bună sensibilitate și specificitate (96%, respectiv 95%) pentru diagnosticul de „boală Parkinson clinic probabilă”. Specificitatea criteriilor pentru diagnosticul de „boală Parkinson clinic definită” a fost chiar mai mare (98,5%) asociind, așa cum era de așteptat, o sensibilitate mică de 59,3%. Chiar și pentru pacienții cu durata bolii de până la 5 ani de zile, specificitatea criteriilor pentru diagnosticul de „boală Parkinson clinic probabilă” a fost de 87%<sup>8</sup>.



În cadrul acestor criterii clinice de diagnostic pentru boala Parkinson, ca și în cazul celor anterior folosite și care aparțineau *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Research Center*, regăsim deseori termeni precum „progresie”, „evoluție graduală”, „durata simptomelor”, „absența simptomelor pentru o anumită perioadă de timp” sau „efect persistent al tratamentului dopaminergic”.

Acest lucru înseamnă că diagnosticul de boală Parkinson poate fi stabilit doar după cunoașterea progresiei, a evoluției în timp și după monitorizarea efectelor tratamentului și nu poate fi stabilit imediat.

## ALTE MANIFESTĂRI MOTORII

Odată cu evoluția bolii, pe lângă semnele motorii clasice de parkinsonism, apar și se agravează și alte semne motorii, unele dintre ele responsive parțial sau neresponsive la tratamentele dopaminergice, probabil având mecanisme ce țin de fenomenul de neurodegenerare globală ce se extinde și la structuri și rețele neuro-nale non-dopaminergice (de exemplu, colinergice). Aceste semne motorii fac uneori dificil diagnosticul pozitiv de boală Parkinson, mai ales când prezentarea pacientului la medicul neurolog se face tardiv.

Astfel pot să apară:

- **tulburări de postură:**
  - anteflexia trunchiului cu formă severă de „camptocormie”;
  - laterodevierea trunchiului („sindrom Pisa”);
  - flexia anterioară a capului („sindrom de cap căzut”);
  - diferite posturi ale membrilor superioare (abducția antebrățului cu flexie din cot, flexia mâinii și a articulațiilor metacarpofalangiene cu extensia degetelor și a policelui).
- **fenomen de „freezing” în mers:**
  - ezitarea la debut;
  - blocaj motor;
  - la întoarceri sau treceri prin locuri înguste.
- **tulburări de echilibru cu instabilitate în ortostatism și în mers, pierderea reflexelor de postură, căderi;**
- **dizartrie și disfagie<sup>8</sup>.**

## MANIFESTĂRILE NON-MOTORII ÎN BOALA PARKINSON

Simptomele non-motorii în boala Parkinson sunt prezente la un procent semnificativ dintre pacienți chiar de la debutul bolii.

Unele dintre simptomele non-motorii apar chiar anterior debutului simptomelor motorii, cu mulți ani (constipație, hiposmie, tulburările de comportament motor asociate fazei REM a somnului - RBD). Etiologia lor este plurifactorială, pe de o parte evoluția procesului neurodegenerativ cu interesarea mai multor sisteme de neurotransmițători în afara sistemului dopaminergic (serotonergic, noradrenergic, adrenergic, colinergic), iar pe de altă parte efectele adverse ale medicației dopaminergice utilizate, inclusiv fluctuațiile non-motorii ale bolii Parkinson.

Simptomele non-motorii alterează calitatea vieții pacientului uneori chiar mai sever decât simptomele motorii, multe dintre ele fiind neresponsive la medicația dopaminergică, având însă, multe dintre acestea, medicație simptomatică specifică.

Ele pot fi prezente în diferite combinații și grade de severitate la pacienții cu boală Parkinson și sunt greu diagnosticate uneori, deoarece nu sunt căutate în mod activ în anamneză de către medic, altele sunt ascunse sau nedeclarate de către pacient (nu crede că au legătură cu boala Parkinson sau îi este rușine să le descrie medicului).

Deși extrem de variabile, simptomele non-motorii pot fi clasificate clinico-etologic astfel:

1. **simptome disautonomice** (genitourinare, gastrointestinale, cardiovasculare și sistemice):
  - a. genitourinare:
    - urgență la urinat diurn, nicturie, scăderea libidoului, tulburări de dinamică sexuală.
  - b. gastrointestinale:
    - plenitudine gastrică, greață, vărsături alimentare, constipație, tulburări de defecație.
  - c. cardiovasculare:
    - hipotensiune arterial ortostatică de tip neurogen de intensitate moderată, aritmii cardiace.
  - d. sistemice:
    - transpirație excesivă, dermatită seboreică.
2. **simptome psihiatrice** (depresie, anxietate, fatigabilitate psihică, apatie, tulburări psihotice cu halucinații, tulburări de control a impulsurilor);
3. **tulburări de somn** (insomnie, parasomnie - mai ales RBD, somnolență excesivă diurnă, sindromul "picioarelor neliniștite");
4. **tulburări neurocognitive** (ușoare sau majore – demență);
5. **tulburări senzitive și senzoriale** (dureri, paretezii, tulburări de vedere, etc.).

În funcție de momentul de apariție a simptomelor non-motorii pe parcursul evoluției bolii Parkinson, acestea pot fi împărțite astfel:

- în faza prodromală (cu 2-5 ani anterior diagnosticului): hiposmie, tulburări de somn de tip RBD, depresie și constipație;
- în stadiile motorii precoce: fatigabilitate, dureri, diplopie;
- în stadiile motorii precoce și stadiile moderate ale bolii: anxietate, hipofonie, disfagie, fragmentarea somnului;
- în stadiile avansate ale bolii (> 8 ani de zile de la debutul clinic): tulburări cognitive, demență, halucinații, incontinență urinară, tulburări sexuale, hipotensiune ortostatică<sup>10</sup>.

Este important ca medicul să identifice eventualele fluctuații non-motorii ale bolii ce apar frecvent în evoluție concomitent cu fluctuațiile motorii. Simptomele non-motorii fluctuante cu substrat dopaminergic pot fi ameliorate de medicația dopaminergică (anxietate, unele dureri, depresia). Pe de altă parte este extrem de important să fie recunoscute precoce simptomele non-motorii induse sau agravate de medicația dopaminergică precum hipersomnolența diurnă și tulburările de control a impulsurilor (ICD), halucinațiile vizuale și sindromul confuzional, hipotensiunea arterială ortostatică.

Este posibil ca în viitor și, pe măsură ce cunoștințele avansează, să avem disponibili markeri de diagnostic biochimici, neuroimagingistici, anatomici sau metode de detectare a depozitelor de  $\alpha$ -sinucleină, dar în prezent diagnosticul de boală Parkinson rămâne în primul rând clinic. În anumite situații clinice particulare pot fi necesare unele teste complementare paraclinice pentru stabilirea diagnosticului (mai ales pentru diagnosticul diferențial cu parkinsonismul secundar).

# TESTE FARMACOLOGICE

## Introducere

Testele farmacologice cu agenți dopaminergici constau în evaluarea efectelor clinice ale facilitării rapide a transmiterii dopaminergice centrale. Unul dintre scopurile acestor teste a fost de a sprijini diagnosticul clinic al bolii Parkinson în baza premisei că răspunsul semnelor motorii la administrarea medicamentelor dopaminergice este un criteriu necesar pentru diagnosticul bolii Parkinson<sup>14</sup>.

Cele două medicamente utilizate în acest tip de teste sunt levodopa care, ca precursor al dopaminei implică mecanisme presinaptice (sinteza dopaminei din levodopa) și postsinaptice (legarea de receptorul dopaminergic) și apomorfina a cărei acțiune este eminentemente postsinaptică, fiind un agonist dopaminergic<sup>14</sup>.

**Testul acut/de încărcare cu levodopa sau apomorfină** a fost utilizat pentru a demonstra efectul medicamentului. Mai multe afecțiuni asemănătoare bolii Parkinson sunt ameliorate în timpul testului farmacologic acut, iar testul în sine nu are rol de a ajuta la stabilirea unui diagnostic. *Testul poate fi fals-negativ în fazele incipiente ale bolii Parkinson.* Acuratețea testului de încărcare acută cu Levodopa sau testul cu Apomorfină este similară și nu este superioară terapiei cronice cu Levodopa pentru diagnosticul bolii Parkinson idiopatice. Cum toți pacienții vor primi medicație dopaminergică cronică, aceste teste nu aduc un beneficiu în plus, ci doar pot cauza reacții adverse și costuri suplimentare<sup>12</sup>.

În baza dovezilor limitate disponibile pentru utilizarea specifică a testelor farmacologice pentru diagnosticul bolii Parkinson, precum și a consensurilor și ghidurilor disponibile, se poate rezuma faptul că:

- rezultatul negativ al unuia dintre cele două teste nu este definitoriu;
- rezultatul pozitiv la aceste teste nu exclude alte sindroame parkinsoniene (în special atrofia multisistemică), care pot prezenta ocazional un răspuns la agenții dopaminergici, dar cu o ameliorare clinică de mai mică amploare.

Prin urmare, se recomandă utilizarea diagnosticului clinic și reevaluarea în evoluție a pacientului de către medicul curant.

## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL BOLII PARKINSON

### Introducere

Diagnosticul diferențial al bolii Parkinson include toate afecțiunile care pot fi caracterizate prin tremor și/sau sindrom parkinsonian, fie că este vorba de un parkinsonism secundar sau un parkinsonism în cadrul altor boli neurodegenerative, altele decât boala Parkinson sau de alte cauze (Tabelul I).

Diagnosticul de boală Parkinson trebuie să fie stabilit clinic în baza criteriilor mai sus menționate și se recomandă ca pacientul să fie îndrumat, fără tratament antiparkinsonian, pentru evaluare către medicul specialist neurolog.

În cazul în care pacientul se află în tratament antiparkinsonian și există incertitudinea diagnostică, se recomandă îndrumarea pacientului către un centru cu experiență în boala Parkinson.

În diagnosticul diferențial este esențial să se verifice dacă pacientul prezintă aspecte clinice atipice<sup>7</sup>, precum și dacă există date justificative (argumente care susțin diagnosticul de boală Parkinson), cum ar fi

evoluția progresivă, asimetria simptomelor și răspunsul la terapia dopaminergică. Apariția precoce a căderilor,

lipsa răspunsului la levodopa, simetria simptomelor la momentul inițial, progresia rapidă, ajungând la stadiul 3 în clasificarea Hoehn și Yahr în primii 3 ani, absența tremorului și prezența disfuncției vegetative marcate (micțiuni urgente și/sau incontinență urinară și/sau fecală, retenție urinară, disfuncție erectilă sau hipotensiune arterială ortostatică simptomatică) sunt date clinice sugestive pentru o altă cauză a parkinsonismului decât boala Parkinson. Deoarece unele date atipice nu vor fi prezente la început și pot apărea pe tot parcursul evoluției, diagnosticul trebuie revizuit periodic, reconsiderând întotdeauna posibilitatea parkinsonismului atipic la acei pacienți care dezvoltă semne de evoluție atipică.

## Tabelul I. Diagnosticul diferențial al bolii Parkinson (adaptat după ref. 14)

- **Boli genetice**
  - Boala Wilson;
  - Boala Huntington;
  - Neuro acantocitoza;
  - PKAN (*pantotenat kinase associated neurodegeneration*).
  
- **Alte boli neurodegenerative**
  - Atrofia multisistem;
  - Paralizie supranucleară progresivă;
  - Degenerescentă corticobazală;
  - Boală difuză cu corpi Lewy;
  - Degenerescenta fronto-temporală.
  
- **Parkinsonismul secundar**
  - Parkinsonismul vascular;
  - Hidrocefalia;
  - Parkinsonismul indus medicamentos / prin expunere la substanțe toxice.
  
- **Tremorul esențial**
- **Parkinsonismul psihogen**
- **Alte afecțiuni cu tablou clinic înșelător**
  - Depresia;
  - Patologia osteo-articulară;
  - Hipotiroidismul / hipertiroidismul.

## Sindroame parkinsoniene atipice (alte boli neurodegenerative)

Pacienții cu sindroame parkinsoniene atipice (atrofie multisistem – MSA, paralizie supranucleară progresivă – PSP, degenerescentă corticobazală – CBD și boala difuză cu corpi Lewy – DLB) reprezintă uneori o provocare în ceea ce privește diagnosticul. Doar 65% până la 77% dintre cazurile diagnosticate la sfârșitul anilor optzeci cu boală Parkinson idiopatică au îndeplinit criteriile patologice ale bolii Parkinson<sup>1,3</sup>, restul corespunzând altor boli degenerative care au afectat circuitele nigrostriatale. Caracteristica sindroamelor parkinsoniene atipice este prezența parkinsonismului atipic, absența răspunsului ori răspuns parțial și temporar la levodopa și prognosticul nefavorabil, cu o speranță de viață redusă. Un studiu clinicohistopatologic comparativ a arătat diferență în apariția disfagiei în boala Parkinson comparativ cu diferite sindroame parkinsoniene atipice, observându-se o specificitate de 100% pentru parkinsonismul atipic atunci când aceasta a apărut în primul an de evoluție<sup>14</sup>. Datele clinice comparative sunt prezentate în Tabelul II. Pentru fiecare dintre acestea există criterii de certitudine, fiind în toate cazurile necesar examenul anatomo-patologic pentru stabilirea diagnosticului definitiv<sup>14</sup>.

## Atrofia multisistem (AMS)

**Semiologie:** boală neurodegenerativă sporadică progresivă caracterizată prin disfuncția sistemului vegetativ, parkinsonism, ataxie și semne piramidale, în orice combinație. Simptomele pot include: hipotensiune arterială ortostatică, incontinență urinară, evacuare incompletă a vezicii urinare și disfuncție erectilă, bradikinezie, rigiditate, dizartrie, nistagmus optokinetic, prezența semnului Babinski, instabilitate posturală și ataxie.

**Investigație:** RMN pentru examinarea putamenului, punții și pedunculilor cerebeloși mijlocii. Investigații urodinamice. Poate fi utilizat și FDG-PET<sup>14</sup>.

## Paralizia supranucleară progresivă (PSP)

**Semiologie:** hipokinezie și rigiditate, adesea simetrice și axiale. Tulburări de echilibru precoce și risc de cădere, frecvent retropulsie. Progresia lentă a dizatriei și disfagiei. Declinul funcțiilor cognitive, asociate lobului frontal. Simptome oculare cu reducerea frecvenței clipitului, blefarită, precum și paralizia mișcărilor oculare verticale care evoluează lent către paralizie supranucleară a privirii. Tulburări de oculomotricitate. Reducerea inhibiției frontale.

**Investigație:** RMN pentru evaluarea atrofiei mezencefalului (semnul păsării colibri), cerebelului, punții, pedunculilor cerebeloși superiori. (14)

## Degenerescenta corticobazală (CBD), sindromul corticobazal (CBS)

Termenul histopatologic degenerescentă corticobazală, include și alte fenotipuri clinice, inclusiv afazia primară progresivă, care implică regiuni corticale importante pentru limbaj.

**Semiologie:** hipokinezie și rigiditate progresive, mai mult sau mai puțin asimetrice, cu afectare corticală (apraxie motorie, afazie, parafazie, deficite senzoriale corticale – agnozii, sindrom piramidal, etc.). Mioclonii, simptomul „alien limb” (senzația de înstrăinare a extremității), distonie și contracturi apărute relativ precoce pot apărea, de asemenea. Răspuns slab la levodopa.

**Investigație:** RMN pentru evaluarea atrofiei corticale asimetrice. Măsurarea fluxului sanguin cortical pentru evaluarea unor deficite specifice. FDG-PET poate fi utilizat<sup>14</sup>.

## Boala difuză cu corpi Lewy (LBD)

**Semiologie:** deteriorare cognitivă progresivă care interferă cu viața cotidiană și care nu include neapărat afectarea memoriei. Tulburări de atenție, disfuncție fronto-subcorticală și vizuo-spațială cu fluctuații ale simptomelor. Halucinații vizuale recurente, care sunt în mod caracteristic descrise și detaliate. Apariția simptomelor motorii ale unui sindrom parkinsonian în termen de un an de la apariția tulburărilor cognitive. Disfuncția sistemului vegetativ evidentă în ortostatism apare adesea precoce.

**Diagnostic:** tablou clinic, teste neuropsihologice.

**Investigații:** RMN, DaTSCAN<sup>®14</sup>

## Degenerescenta fronto-temporală (DFT)

Reprezintă un spectru de afecțiuni neurodegenerative care afectează cu precădere lobii frontal și temporal, asociate de cele mai multe ori cu tulburare de personalitate, comportament și limbaj, în diferite combinații (comportament social inadecvat / dezinhibiție / apatie / comportament compulsiv / afazie progresivă / afazie nonfluentă), dar și cu simptome motorii (ataxie / disfagie / tulburare de echilibru). Coexistența simptomelor motorii specifice parkinsonismului (tremor / rigiditate) poate preta la diagnostic diferențial cu boala Parkinson.

**Investigații:** RMN cerebral, FDG-PET<sup>14</sup>.

## Concluzii:

- În prezența semnelor clinice atipice, trebuie luată în considerare posibilitatea parkinsonismului atipic (paralizie supranucleară progresivă, atrofie multisistem, degenerescență corticobazală, boala difuză cu corpi Lewy, degenerescența fronto-temporală) și se recomandă revizuirea periodică a diagnosticului<sup>14</sup>.

## Tabelul II (adaptat după ref.14)

### Date clinice comparative între boala Parkinson și sindroame parkinsoniene atipice

	BP	PSP	MSA-P	MSA-C	CBD
Bradikinezie	+	+	+	+/-	+
Rigiditate	+	+	+	+	+
Tremor	+	-	-	+/-	+/-
Tulburări de mers	+(t)	+	+	+	+(t)
Căderi precoce	-	+	-	-	+/-
Ataxie	-	-	-	+	-
Demență	+/- (t)	+(p)	-	-	+/-
Dizartrie/disfagie	+/-	+	+	+	+
Distonie	+/-	+/-	+/-	+/-	+
Apraxie palpebrală	-	+	+/-	+/-	+/-
Fenomenul „alien limb”	-	-	-	-	+
Mioclonii	+/-	-	+/-	+/-	+
Neuropatie	+/-	-	-	+/-	-
Afectare oculo-motorie	-	+	-	+	+/-
Modificări ale fazei REM a somnului	+	-	-	+	-
Debut asimetric	+	-	+/-	-	+
Asimetrie/unilateralitate persistentă	-	-	-	-	+
Răspunsul la levodopa	+	+/-	+/-	-	-
Diskinezie indusă de levodopa	+	-	+/-	-	-
Diskinezii faciale induse de levodopa	-	-	+	-	-
Tulburări ale sistemului vegetativ	+/- (t)	+/-	+(p)	+/-	-

MSA-C: atrofie multisistem de tip cerebelos; MSA-P: atrofie multisistem de tip parkinsonian; CBD: degenerescență corticobazală; BP: boala Parkinson; PSP: paralizie supranucleară progresivă; + = prezent; - = absent sau puțin frecvent; +/- = poate fi prezent; (p) = precoce; (t) = târzie.

## Parkinsonismul secundar

Parkinsonismul secundar sau simptomatic cuprinde sindroamele parkinsoniene determinate de o cauză cunoscută și nu de o boală degenerativă. Reprezintă între 25 % și 50 % din totalul sindroamelor parkinsoniene.

Dintre acestea, parkinsonismul indus de medicamente este cel mai frecvent. Factorii de risc pentru apariția acestuia sunt: vârsta înaintată, sexul feminin, un efect antidopaminergic important al medicamentului, doza crescută, timpul de expunere și prezența unui tremor înainte de administrarea medicamentului. Prevenția este esențială prin evitarea administrării de medicamente blocante ale receptorilor dopaminergici, iar, dacă acestea sunt totuși necesare, se recomandă administrarea pentru cel mai scurt timp și la cea mai mică doză posibilă. În această situație, parkinsonismul este de obicei simetric (deși poate fi și asimetric) și poate asocia diskinezii (diskinezii tardive), simptome ce se pot dezvolta după 3 luni cu tratamentul respectiv. În general, parkinsonismul este reversibil după oprirea medicamentului incriminat, iar utilizarea anticolinergicilor nu este recomandată. În cazul lipsei remisiunii după 6 luni de la oprirea medicamentului, trebuie luat în considerare că pacientul ar putea prezenta boală Parkinson latentă precipitată de acest tratament și poate fi utilă efectuarea unei testări neuroimagistice funcționale a componentei nigrostriate presinaptice, cum este SPECT <sup>3</sup>I-β-CIT (DaTSCAN®), care va avea un rezultat normal în cazul unui parkinsonism indus de medicamente<sup>14</sup>.

## Tabelul III (adaptat după ref. 14).

### Medicamente sau substanțe toxice care pot agrava sau cauza parkinsonismul (sindromul parkinsonian) secundar

#### ➤ **Medicamente cu activitate antidopaminergică demonstrată:**

##### • **Neuroleptice:**

- Fenotiazine (clorpromazină, levomepromazină, prometazină, tioridazină, periciazină, metopimazină, pipotiazină, trifluorpromazină, mesoridazină, piperacetazină, acetofenazină, flufenazină, perfenazină, trimeprazină, tietilperazină, dixirazină, tioproperazină);
- Butirofenone (haloperidol, droperidol, triperidol);
- Fenilbutilpiperidine (pimozidă, fluopiridină, penfluridol);
- Molindonă;
- Neuroleptice atipice (risperidonă, amisulpridă, aripiprazol, sertindol, ziprasidonă, olanzapină);
- Benzamide substituie (sulpiridă, alizaprid, remoxipridă, tiapridă, veralipridă, metoclopramid, cleboprid);
- Benzochinoline (tetrabenazină);
- Derivate ale rauwolfiei (rezerpină);
- Tioxantine (flupentixol);
- Dibenzotiazepină (clotiapină);
- Dibenzoxazepină (loxapină);
- Azafenotiazină (*isotipendilo*).

##### • **Blocante ale canalelor de calciu:**

- Flunarizină;
- Cinarizină;



- **Antihipertensive** (metildopa);
- **Altele** (trimetazidină).

➤ **Medicamente cu activitate antidopaminergică redusă sau nedemonstrată:**

- **Blocante ale canalelor de calciu** (diltiazem, nifedipină, perhexilină)
- **Antiepileptice** (fenitoină, valproat de sodiu);
- **Antiaritmice** (amiodaronă, aprindină, mexiletină, procaină);
- **Opiacee** (petidină);
- **Antihipertensive** (captopril);
- **Tranchilizante și antidepressive** (amoxapină, lorazepam, diazepam, pirlindol, buspironă);
- **Altele** (buformină, cimetidină, săruri de litiu).

➤ **Medicamente care interacționează cu levodopa:**

- 5-HTP (5-hidroxitriptofan);
- Papaverină;
- Sulindac.

➤ **Substanțe toxice care pot cauza parkinsonism:**

- Mangan;
- Efedrină;
- Monoxid de carbon;
- Cianuri;
- Disulfură de carbon;
- Mercur organic și anorganic;
- Solvenți;
- Metanol;
- Pesticide;
- MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină).

## Concluzii:

Într-un caz de parkinsonism trebuie să ne asigurăm întotdeauna că pacientul nu primește tratament blocant al receptorilor dopaminergici, prin revizuirea strictă a medicației sale și anamneza corespunzătoare.

# Tremorul esențial

Este posibil ca tremorul esențial (TE) să fie afecțiunea cel mai frecvent inclusă în diagnosticul diferențial al bolii Parkinson, deși diagnosticul diferențial, strict semiologic vorbind, este simplu și trebuie cunoscut și de către studenții la medicină care finalizează modulul de neurologie. Caracteristica TE (Tabelul IV) este prezența antecedentelor familiale de tremor, în principal postural, bilateral și relativ simetric la nivelul membrelor superioare, al capului și al vocii, precum și reducerea tremorului în cazul consumului de alcool; nu ne-am aștepta să găsim alte date despre parkinsonism, deși uneori se poate asocia tremorul de repaus (există pacienți care au și tremor de repaus și boala Parkinson). În cazurile incerte, DaTSCAN® ar putea ajuta pentru diagnosticul diferențial al bolii Parkinson, acesta având un rezultat normal în cazul TE .

În unele studii a fost observat faptul că pacienții cu TE prezintă o probabilitate mai mare de a dezvolta boala Parkinson<sup>14</sup>, prin urmare, acest aspect trebuie să fie luat în considerare în monitorizarea ulterioară.

## Tabelul IV (adaptat după ref.14).

### Diferențele între boala Parkinson și tremorul esențial

	<b>Boala Parkinson</b>	<b>Tremor esențial</b>
Vârsta de debut	55-70	10-80
Istoric familial	+/-	++
Frecvența tremorului (Hz)	4-6	5-10
Caracteristicile tremorului	Pronație-supinație	Flexie-extensie
<b>Factori favorizanți:</b>		
<i>Repaus</i>	↑	↓
<i>Acțiune</i>	↓	↑
<i>Concentrare</i>	↓	↑
<i>Mers</i>	↑	↓
<i>Consum de alcool</i>	-	↓
Tremor postural	Re-emergent (latență)	Fără latență
Tremor kinetic	+/-	+
Tremorul extremităților	Asimetric	Relativ simetric
Alte localizări	Față, buze, bărbie (nu cap)	Cap, voce
Scris	Tremurat Micrografie	Tremurat Normal +/- macrografie
Neuroimagistica sistemului dopaminergic	Deficit dopaminergic moderat-sever	Normal (uneori poate exista un deficit dopaminergic ușor)
Ultrasonografie cerebrală	Hiperecogenitate semnificativă a substanței negre (SN)	Hiperecogenitate ușoară a substanței negre (SN)
Neuro-histopatologie	Degenerarea SN și prezența corpilor Lewy	Degenerare cerebeloasă ușoară
Tratament	LD, AD, IMAO-B, ICOMT, anticolinergice, amantadină, DBS	β-blocante, primidonă, TPM, GBP, CNZ, toxină botulinică, DBS

TPM = topiramet, GBP = gabapentina, CNZ = carbamazepina, DBS = stimulare cerebrală profundă

# Parkinsonismul vascular

Se manifestă, cel mai frecvent, la nivelul membrelor inferioare, prezintă un răspuns redus la levodopa și leziuni vasculare subcorticale evidențiate prin examinarea imagistică cerebrală.

**Semiologie:** debut treptat sau deteriorare relativ bruscă, se poate instala și aparent lent uneori. Dificultăți de mers, cu probleme de inițiere a mersului, descrise ca „mers cu pași mici și târșâiți” sau parkinsonism care afectează jumătatea inferioară a corpului. De obicei, apar semne minore constând în rigiditate și tremor al brațelor. În leucoencefalopatia vasculară progresivă, evoluția poate fi lentă către demență.

**Investigații:** depistarea bolilor asociate, inclusiv alterarea toleranței la glucoză și hipertensiunea arterială oscilantă. RMN cerebral cu detectarea leziunilor periventriculare în substanța albă. Rețineți că boala Parkinson poate apărea și la pacienții cu comorbiditate cerebrovasculară<sup>14</sup>.

# Parkinsonismul psihogen

Este o cauză puțin frecventă. În unele cazuri poate coexista un parkinsonism sau boală Parkinson cu componentă psihogenă asociată. Utilizarea combinată a examinării clinice, electrofiziologice și a neuroimagingului funcțional, îmbunătățește fiabilitatea diagnosticului în scopul distingării între formele pure și combinate de parkinsonism psihogen<sup>14</sup>.

## DIAGNOSTICUL IMAGISTIC: NEUROIMAGISTICA STRUCTURALĂ, NEUROSONOGRAFIA, NEUROIMAGISTICA FUNCȚIONALĂ

### INTRODUCERE

Diagnosticul bolii Parkinson (BP) poate fi mai ușor de stabilit atunci când pacientul prezintă principalele semne specifice (tremor de repaus, bradikinezie și rigiditate, tulburare de mers și răspuns susținut la levodopa), dar poate fi mai dificilă diferențierea de alte sindroame parkinsoniene în stadiile incipiente ale bolii. Diferite serii anatomopatologice au arătat că până la 24% dintre pacienți au primit un diagnostic eronat de boală Parkinson (BP), prezentând criterii anatomopatologice de parkinsonism atipic la efectuarea evaluării *posmortem*<sup>14</sup>.

Pentru a defini mai bine diagnosticul de boală Parkinson și pentru a-l diferenția de alte sindroame parkinsoniene atipice și parkinsonisme secundare, neuroimagingul poate constitui un instrument important de diagnostic. Un diagnostic mai corect inițial ne permite să tratăm pacienții mai adecvat și să stabilim un prognostic mai favorabil.

### NEUROIMAGISTICA STRUCTURALĂ

#### Rezonanță magnetică structurală

Deși până de curând imagistica prin rezonanță magnetică structurală (RMN) a avut un rol destul de limitat în diagnosticul bolii Parkinson, în ultimii ani, datorită tehnicilor avansate, aceasta poate evidenția semne și trăsături caracteristice atât ale bolii Parkinson, cât și ale parkinsonismelor atipice. Cu toate acestea, în practica clinică curentă multe dintre aceste tehnici nu pot fi încă utilizate de rutină<sup>14</sup> mai cu seamă din lipsa de supraspecializare a colegilor radiologi.

Semnele radiologice care facilitează stabilirea diagnosticului de boală Parkinson (BP) și de parkinsonism atipic sunt:

- La pacienții cu boală Parkinson, existența depozitelor de fier în substanța neagră (SN), vizibile în secvențele T2 la RMN cerebral. Diferiți autori au menționat că depozitele de fier ne pot ajuta chiar în diferențierea PSP de BP, întrucât depozitele de fier sunt mai mari în cazul PSP la nivelul talamusului, globus pallidus și nucleului roșu. Pe de altă parte, în cazul MSA, spre deosebire de PSP și BP, există depozite mai mari de fier la nivelul putamenului<sup>14</sup>.
- La pacienții cu PSP, semnul păsării colibri și semnul "Mickey Mouse" pentru atrofia mezencefalului.
- La pacienții cu MSA, atrofia olivo-ponto-cerebeloasă și putaminală, hiposemnal la nivelul putamenului și hipersemnal lateral secundar astrogliozei reactive și aspect "în cruce" determinat de degenerarea fibrelor ponto-cerebeloase cu hipersemnal la nivelul pedunculului cerebelos mijlociu și al punții<sup>4,14</sup>.

Aceste modificări sunt foarte specifice, dar sensibilitatea lor este relativ scăzută, limitând utilizarea lor ca markeri neuroimagistici.

## Rezonanță magnetică morfometrică

RMN-ul prin volumetrie face posibilă cuantificarea atrofiei cerebrale. Aceasta se realizează printr-o metodă semicantitativă, definind *a priori* regiunile de interes (ROI). Pentru diferențierea diferitelor sindroame parkinsoniene, au fost create diferite ROI, iar acest lucru a permis calcularea raporturilor între punte și mezencefal/pedunculi cerebeloși mijlocii/superiori, care provin din indicii RMN de parkinsonism<sup>14</sup> foarte utili pentru diagnosticul PSP. Alți autori au evidențiat o pierdere a volumului ponto-cerebelos în MSA<sup>14</sup>. Pe de altă parte, volumele regionale sunt de obicei păstrate în boala Parkinson.

Atrofia cerebrală poate fi, de asemenea, evaluată la nivel global. Morfometria bazată pe Voxel (VBM) este o tehnică complet automatizată, independentă de evaluator, care nu necesită o delimitare *a priori* a ROI. Folosind această tehnică (VBM), diferiți autori au identificat atrofie corticală în special în ariile asociative temporale, cortexul limbic, paralingvic, zonele frontală și parietale la pacienții cu boală Parkinson<sup>14</sup>. În schimb, în PSP au arătat o reducere a substanței albe la nivel pontin, mezencefalic și adiacent ganglionilor bazali, precum și reducerea substanței cenușii la nivel talamic, mezencefalic, în ganglioni bazali, cortexul frontal și insular. În MSA a fost descrisă mai ales reducerea volumului putaminal, dar și la nivel cerebelos, pontin, al cortexului senzitiv și motor, premotor, frontal și insular, permițând chiar diferențierea între subtipurile parkinsonian și cerebelos ale MSA.

## Rezonanță de difuzie

RMN-ul de difuzie este o tehnică inedită care permite evaluarea integrității cerebrale la nivel microstructural, prin măsurarea mișcării moleculelor de apă, ceea ce face posibilă măsurarea integrității fibrelor substanței albe.

În general, în bolile neurodegenerative există leziuni axonale și pierderi de neuroni asociate cu o creștere a mișcării moleculelor și, prin urmare, a coeficientului de difuzie.

În general, RMN-ul de difuzie, spre deosebire de RMN-ul structural, poate obiectiva modificările structurale care apar precoce și nu sunt observate la RMN-ul structural obișnuit.

## Spectroscopia de rezonanță magnetică

Spectroscopia protonilor prin RMN permite evaluarea implicării anumitor molecule în bioenergia creierului și integritatea neuronală. În special, raportul dintre N-acetil-aspartat (NAA) ca marker al integrității neuronale și creatinina (Cr), ca marker al metabolismului energetic sunt pilonii pe care s-au concentrat mai multe studii efectuate asupra sindroamelor parkinsoniene. În mod specific, la pacienții cu boală Parkinson și tulburări cognitive a fost raportată o scădere regională a NAA/Cr<sup>13,14</sup>. Cu toate acestea, principalul factor limitativ este că aceste constatări pot fi înșelătoare în stadiile incipiente ale bolii Parkinson și oricum, utilizarea acestei metode este foarte limitată în țara noastră.

## RMN cu transfer de magnetizare nucleară

Această tehnică RMN evaluează energia transferată între protoni care se leagă forțat de structuri precum mielină și protoni cu mobilitate ridicată din apă. Prin urmare, magnitudinea raportului de transfer de magnetizare depinde foarte mult de mielinizarea axonală. Această tehnică poate obiectiva modificările care apar în demielinizare la pacienții cu boli neurodegenerative. În acest sens, s-a observat o reducere a ratei de transfer a magnetizării în nucleul caudat, putamen, talamus și în substanța albă periventriculară, frontală și parietală în sindroamele parkinsoniene, dar nu există încă suficientă experiență pentru a putea diferenția sindroamele parkinsoniene.

## Concluzii și recomandări

- Diagnosticul bolii Parkinson și a altor sindroame parkinsoniene se bazează pe examenul clinic.
- Principala utilitate a RMN-ului structural este de a exclude leziunile structurale care pot provoca parkinsonisme secundare.
- RMN-ul de difuzie are mai multă sensibilitate în identificarea modificărilor subtile microstructurale și a demonstrat un potențial de diferențiere a sindroamelor parkinsoniene.
- În ultimii ani au fost dezvoltate noi tehnici de achiziție a imaginilor prin RMN, dar utilitatea acestora ca instrument de diagnosticare în boala Parkinson și alte sindroame parkinsoniene nu a fost încă definită.

## NEUROSONOGRAFIA

### Introducere și aspecte tehnice

Este o tehnică non-invazivă, cu costuri reduse și execuție rapidă și confortabilă pentru subiectul de studiu, ceea ce a facilitat numărul ridicat al subiecților studiați, favorizând calitatea și cantitatea dovezilor științifice acumulate<sup>14</sup>.

Ecografia transcraniană (*Transcranial sonography*, TCS) a parenchimului sau mezencefalului trebuie efectuată de specialiști experimentați, în conformitate cu un sistem standardizat.

Absența unei ferestre ecografice adecvate la nivel temporal poate limita aplicarea sa la 5-15% dintre subiecți. Sunt necesare o formare specifică, asistată de experți și o experiență documentată suficientă<sup>14</sup>. În aceste condiții, reproductibilitatea și concordanța intra- și inter-observator sunt ridicate.

## Ecografia transcraniană în diagnosticul bolii Parkinson

Hiperecogenitatea SN (SN+) este o constatare foarte frecventă în boala Parkinson. Se consideră că nu este un semn de degenerare neuronală, ci de vulnerabilitate a sistemului dopaminergic nigro-striat. Cauza care stă la baza hiperecogenității pare să fie legată de modificări ale distribuției depozitelor de fier tisulare (creșterea concentrației de feritină și scăderea neuromelaninei tisulare), după cum arată studiile RMN și cele sonografice-clinice-histopatologice la pacienții cu boala Parkinson idiopatică (BPI), respectiv la cei din grupurile de control<sup>14</sup>.

Hiperecogenitatea SN la pacienții cu BPI este de obicei unilaterală sau asimetrică bilaterală, fără a se corela cu severitatea sau durata bolii. Frecvența la pacienții cu BPI este de aproximativ 90%<sup>14</sup>. Deși poate fi observată în cazul altor patologii, în niciuna nu a fost identificată o asociere atât de puternică și o acuratețe diagnostică la fel de mare ca în boala Parkinson. Sensibilitatea este estimată la 88-90%, specificitatea la 84-93%, cu o valoare predictivă pozitivă de 86% și negativă de 83%<sup>14</sup>.

În cazul entităților cunoscute sub numele de SWEDD (*scanări fără dovezi de deficiență dopaminergică*, subiecți fără dovezi de degenerare dopaminergică) și parkinsonism vascular, proporția SN+ este similară cu cea din populația de control<sup>14</sup>.

În cazul pacienților cu parkinsonisme atipice MSA, PSP, degenerescență corticobazală (CBD) și demență cu corpi Lewy, TCS prezintă un interes special, întrucât nu doar frecvența SN+ este mai redusă decât în cazul BPI (MSA 20%, PSP 30-39%), dar există și alte modificări ecografice mai specifice care susțin diagnosticul. În acest sens, se evidențiază hiperecogenitatea nucleului lenticular (LN+), mărirea ventriculului III (IIIV+) și hiperecogenitate simetrică a SN<sup>14</sup>. Combinația dintre SN de aspect normal și LN+ are o bună acuratețe diagnostică de diferențiere între parkinsonismul atipic și BPI (specificitate și valoare predictivă pozitivă aproape de 100%, sensibilitate de 59%), în timp ce hiperecogenitatea SN+ și aspect lenticulat normal diferențiază BPI de parkinsonismul atipic cu valori predictive de peste 90% (pozitiv 91%, negativ 96%).

Este important de specificat faptul că dovezile neurosonografiei în parkinsonismul atipic provin din studii transversale și prospective, de obicei de dimensiuni mici și medii și sunt necesare analize clinice, ecografice și histopatologice care să confere consistență asocierilor observate, deoarece diagnosticul clinic al acestor patologii are limitări semnificative. De asemenea, trebuie luată în considerare absența markerilor total specifici ai fiecărei patologii, ceea ce necesită o pregătire specifică și o cunoaștere exhaustivă a subiectului de către neuroecografist/neuroimagist, precum și o evaluare ponderată a constatărilor sonografice.

## Concluzii și recomandări

- Neurosonografia parenchimului cerebral este o tehnică non-invazivă, care implică costuri reduse, confortabilă pentru pacient, fiabilă și reproductibilă de către personal specializat, fiind susținută de o vastă experiență clinică și de literatura științifică de specialitate.
- Determinarea ariei de substanță neagră folosind această tehnică permite aprecierea hiperecogenității sale. Este un parametru stabil care nu este modificat pe perioade de până la 10 ani de observație, care este legat de modificări ale distribuției fierului tisular și care nu evidențiază degenerarea.
- Acest marker, fără a fi exclusiv, este puternic asociat cu boala Parkinson, precum și cu manifestările sale premotorii și cu alți factori de risc asociați cu această patologie.
- Din păcate, în țara noastră această tehnică nu este încă folosită în sprijinul diagnosticului bolii Parkinson, respectiv parkinsonismelor atipice sau secundare.

# NEUROIMAGISTICA FUNCȚIONALĂ

## Aspecte tehnice

- **PET și SPECT.** Tomografia cu emisie de foton unic (SPECT) și tomografia cu emisie de pozitroni (PET) sunt în prezent echipamente multimodale care includ un CT (SPECT / CT sau PET / CT) sau un RMN (PET / RMN) și îmbunătățesc vizualizarea structurilor cerebrale și corectarea atenuării. În plus, echipamentele de ultimă generație optimizează sensibilitatea și performanța rezoluției imaginii.
- **Evaluarea imagistică a circuitului dopaminergic nigro-striat.**  $^{123}\text{I}$ -ioflupan sau  $^{123}\text{I}$ -N-3-fluoropropil-2b-carbometoxi-3b-(4-iodofenil) nortropan ( $^{123}\text{I}$ -FP-CIT) este un produs radiofarmaceutic care este cel mai utilizat în practica clinică pentru SPECT, în timp ce  $^{18}\text{F}$ -DOPA este utilizat pentru PET. Cuantificarea absorbției la nivelul corpilor striati comparativ cu absorbția la nivel occipital este utilă pentru detectarea diferențelor față de subiecții sănătoși<sup>14</sup>.
- **Evaluarea imagistică a activității neuronale striatale și corticale.** Activitatea neuronală cerebrală poate fi evaluată prin PET cu 2-[ $^{18}\text{F}$ ] fluoro-2-deoxi-D-glucoză ( $^{18}\text{F}$ FDG) sau, în caz contrar, prin perfuzie SPECT cu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO. Analiza imaginilor în practica clinică este de obicei vizuală/de tip descriptiv, în funcție de modelele definite și se recomandă analiza cumulată cu evaluarea CT sau RMN .
- **Evaluarea imagistică a inervației simpatice.**

Imaginea inervației simpatice miocardice se realizează prin scintigrafie cu  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzilguanidină ( $^{123}\text{I}$ -MIBG). Evaluarea vizuală este limitată de eterogenitatea captării miocardice, astfel încât se utilizează indicii de captare cord / mediastin și rata de eliminare.

## Boala Parkinson

Evaluarea prin SPECT sau PET a circuitelor dopaminergice presinaptice demonstrează o sensibilitate de 90 % a diferențierii între pacienții cu diagnostic clinic de boală Parkinson și subiecții sănătoși din lotul de control. Rezultatele fals pozitive sunt rare și au legătură cu interferențele farmacologice sau artefactele metodologice. Valoarea predictivă pozitivă a SPECT este peste 90%<sup>14</sup>. SPECT cu  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT este inclus în ghidul de recomandări pentru diagnosticul bolii Parkinson cu un nivel de recomandare A<sup>14</sup>. 10-15% dintre pacienții care prezintă criteriile clinice pentru boala Parkinson au rezultate normale la evaluarea cu  $^{18}\text{F}$ -DOPA sau  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT (SWEDD: subiecți fără dovezi de degenerare dopaminergică)<sup>14</sup>.

$^{123}\text{I}$ -MIBG permite distingerea pacienților cu boală Parkinson prin raportare la subiecții de control: sensibilitate de 73,3% la pacienții cu boală Parkinson cu mai puțin de 3 ani de evoluție și 90,1% la pacienții cu durată mai lungă a bolii (specificitate de 89,8% și, respectiv, 87,5%). La pacienții cu boală Parkinson cu predominanța tremorului,  $^{123}\text{I}$ -MIBG este mai puțin modificat decât la cei cu rigiditate-akinezie.

## Concluzii și recomandări

- Neuroimagistica funcțională este utilă ca test complementar diagnosticului clinic al bolii Parkinson și diagnosticului diferențial al acesteia față de alte afecțiuni cu parkinsonism.
- Modificarea circuitelor dopaminergice presinaptice (SPECT cu  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT sau PET cu  $^{18}\text{F}$ -FDOPA) permite diferențierea pacienților cu boala Parkinson de pacienții de control sănătoși, parkinsonismul farmacologic și tremorul esențial, dar nu prezintă utilitate pentru diagnosticul diferențial cu parkinsonismele atipice degenerative (nivel de recomandare A). Din păcate, această tehnică diagnostică nu este disponibilă în țara noastră la data elaborării acestui ghid.
- Performanța diagnostică a scintigrafiei cardiace cu  $^{123}\text{I}$ -MIBG este inferioară SPECT cu  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT ca test complementar pentru diagnosticul bolii Parkinson, în timp ce rezultatele se suprapun între diferite patologii cu parkinsonisme atipice. Din păcate, această tehnică diagnostică nu este disponibilă în țara noastră la data elaborării acestui ghid.
- PET  $^{18}\text{F}$ FDG este cea mai utilă evaluare complementară în diagnosticul diferențial al bolii Parkinson față de alte afecțiuni neurodegenerative cu parkinsonism, în special atrofia multisistem.

## DIAGNOSTIC GENETIC

### INTRODUCERE

Au trecut aproape 20 de ani de la descrierea primei mutații a genei  $\alpha$ -sinucleină (SNCA) asociată bolii Parkinson (BP). De atunci, au fost descrise alte cel puțin 22 de mutații genetice asociate bolii Parkinson. În general, aceste mutații ar putea explica aproximativ 30% dintre formele familiale de boală Parkinson și 3-5% dintre formele sporadice.

Deși contribuția geneticii la boala Parkinson poate fi mai mare decât ne așteptam, încă nu cunoaștem etiopatogenia completă a bolii Parkinson – o boală cu o origine probabil multifactorială și o interrelație complexă a factorilor genetici și de mediu, interacțiuni genă-mediu (influența agenților ambientali asupra expresiei genelor) – și impactul său direct asupra dezvoltării și îmbătrânirii creierului.

### Pentru ce pacienți sunt recomandate testările genetice?

În practica clinică, utilitatea testelor genetice în scopuri de diagnostic este limitată de proporția mică a cazurilor de Parkinson în care poate fi întâlnită o mutație genetică cauzală (mai puțin de 5% din cazuri, cu excepția anumitor populații) și de absența unor tratamente specifice pentru diferitele forme genetice ale bolii.

Din acest motiv, ținând cont de o perspectivă cost-eficientă și din punct de vedere strict medical, testarea genetică ar fi limitată la acele populații de pacienți cu Boala Parkinson în cadrul cărora identificarea unei modificări este mai probabilă.

În acest context, un test genetic pozitiv orientează către consilierea genetică adresată pacientului și membrilor familiei cu risc și permite o mai bună îndrumare terapeutică derivată din siguranța diagnosticului.

Șansele de identificare a mutațiilor genetice cauzale la pacienții cu Parkinson crește în următoarele două circumstanțe:



1. Debut precoce (sub 45 de ani), atunci când există un istoric familial de boală<sup>14</sup>. În cazurile sporadice de debut precoce, cu cât acest debut este mai timpuriu, cu atât este mai mare probabilitatea unei cauze genetice, aceasta fiind crescută dacă există cazuri familiale sugestive pentru un model de transmitere recesivă.
2. Boala Parkinson cu debut târziu (peste 45 de ani). În aceste cazuri, testarea genetică se recomandă doar atunci când există un istoric familial de boală Parkinson compatibil cu o transmisie autozomal dominantă.

În plus, trebuie avut în vedere faptul că un studiu negativ nu exclude o cauză genetică având în vedere că multe mutații genetice sunt încă necunoscute sau testele sunt efectuate numai pentru cele mai frecvente genotipuri<sup>14</sup>.

Din acest motiv, se recomandă ca testele genetice, în afara domeniului de aplicare al cercetării și aplicate în practica clinică, să fie efectuate în centre specializate.

## REFERINȚE BIBLIOGRAFICE:

- 1) Ropper A., Samuels M.A., Klein J. - Adams & Victor "Principiile și practica neurologiei clinice", editia a -10-a tradusă în limba română, editura Callisto, 2017
- 2) Jancovic J., Tolosa E. - "Parkinson's disease & movement disorders", fifth edition, Lippincot Williams and Wilkins, 2007
- 3) Ascherio A., Schwarzschild M.A. - "The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention", Lancet Neurol 2016; 15: 1257-72
- 4) Deng H., Wang P., Jancovic J. - "The genetics of Parkinson disease", Ageing Research Reviews 42 (2018) 72-85
- 5) Noyce A. J., Lees A. J., Schrag A. E. - "The prediagnostic phase of Parkinson's disease", J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:871-878
- 6) Postuma R. et al - "MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease", Movement Disorders, Vol. 30, No. 12, 2015, 1591-1595
- 7) Christopher Kobylecki - „Update on the diagnosis and management of Parkinson's disease”, Clinical Medicine 2020 Vol 20, No 4: 393-8
- 8) Eduardo Tolosa, Alicia Garrido, Sonja W Scholz, Werner Poewe - "Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease", Lancet Neurol 2021; 20: 385-97
- 9) GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators - "Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016", Lancet Neurol 2018; 17: 939-53
- 10) Schapira A., Chaudhuri K. R., Jenner P. - "Non-motor features of Parkinson disease", Nature Reviews, Vol.18, 2017, pp.435-450
- 11) Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. - "Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis", Neurology. 2016 Feb 9;86(6):566-76.
- 12) C E Clarke, P Davies - "Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease", J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:590-594
- 13) Swedish Movement Disorder Society Parkinson's disease guidelines - last updated 2019  
1) [https://www.swemodis.se/wp-content/uploads/2009/10/Swemodis-Riktlinjer-for-utredning-och-behandling-av-Parkinsons-sjukdom-version\\_8\\_A4.pdf](https://www.swemodis.se/wp-content/uploads/2009/10/Swemodis-Riktlinjer-for-utredning-och-behandling-av-Parkinsons-sjukdom-version_8_A4.pdf)
- 14) Sociedad Española de Neurología - Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson - last updated 2019  
<https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>

# TRATAMENT

Abrevieri

CUPRINS:

## **INTRODUCERE**

### **Capitolul 1**

#### **TRATAMENTUL ADAPTAT STADIILOR EVOLUTIVE ALE BOLII PARKINSON**

### **Capitolul 2**

#### **PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT ÎN BOALA PARKINSON**

### **Capitolul 3**

#### **TRATAMENTUL MANIFESTĂRIILOR MOTORII DIN BOALA PARKINSON**

##### 3.1. CLASIFICAREA OPȚIUNILOR TERAPEUTICE

##### 3.2. CLASE TERAPEUTICE ÎN TRATAMENTUL BOLII PARKINSON

###### 1. LEVODOPA

###### 2. AGONIȘTI DOPAMINERGICI

###### 3. INHIBITORI AI MONOAMINOXIDAZEI B

###### 4. INHIBITORI AI CATECOL-ORTO-METIL-TRANSFERAZEI (ICOMT)

###### 5. AMANTADINĂ

###### 6. MEDICAMENTE ANTICOLINERGICE

##### 3.3. MANAGEMENTUL MANIFESTĂRIILOR MOTORII DIN BOALA PARKINSON ÎN FUNCȚIE DE STADIUL BOLII

###### 3.3.1. MANAGEMENTUL ÎN STADIILE INCIPIENT ȘI INTERMEDIAR ALE BOLII PARKINSON

Algoritm de tratament în BP stadiile incipient și intermediar

###### PASUL 1. INIȚIEREA

###### PASUL 2. INTENSIFICAREA TRATAMENTULUI

###### 3.3.2. IDENTIFICARE BOLII PARKINSON AVANSATE.

###### 3.3.3. MANAGEMENTUL ÎN BOALA PARKINSON AVANSATĂ

Principii generale pentru ameliorarea fluctuațiilor motorii și diskineziilor

###### PASUL 3.a. Tratamentul fluctuațiilor motorii din boala Parkinson

###### PASUL 3. b. Tratamentul diskineziilor din boala Parkinson

#### TERAPII ASISTATE DE DISPOZITIV ÎN BOALA PARKINSON AVANSATĂ

Identificarea pacienților cu terapie maximal optimizată

APOMORFINA ÎN PERFUZIE SUBCUTANATĂ CONTINUĂ (PSC)

LEVODOPA/CARBIDOPA GEL INTESTINAL (LCGI)

LEVODOPA CARBIDOPA ENTACAPONE GEL INTESTINAL (LECIG)

FOSLEVODOPA FOSCARBIDOPA PERFUZIE SUBCUTANATĂ CONTINUĂ (FLFC)

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL BOLII PARKINSON

a. STIMULAREA CEREBRALĂ PROFUNDĂ

b. TERAPII ABLATIVE/LEZIONALE

### 3. 4. IDENTIFICAREA ȘI TRATAMENTUL SIMPTOMELOR AXIALE

Tulburările de mers

Tulburările posturale și instabilitatea posturală

3. 5. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE VORBIRE: DIZARTRIA HIPOKINETICĂ

3. 6. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE DEGLUTIȚIE

## Capitolul 4

### TRATAMENTUL MANIFESTĂRILOR NON-MOTORII DIN BOALA PARKINSON

#### 4.1. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR NEUROPSIHICE ȘI COGNITIVE

- DEPRESIA
- ANXIETATEA
- TULBURĂRILE PSIHOTICE
- TULBURĂRILE COMPULSIVE ȘI COMPORTAMENTALE
- DISFUNCȚIA COGNITIVĂ ÎN BP

#### 4.2. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE SOMN

Somnolența diurnă excesivă

Tulburări ale somnului nocturn - insomnie

Modificările fazei REM a somnului

#### 4.3. TRATAMENTUL TULBURĂRII SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

- HIPOTENSIUNEA ORTOSTATICĂ
- TULBURĂRILE DIGESTIVE
- TULBURĂRILE MICTIONALE
- TULBURĂRILE SEXUALE
- SALIVATIA ÎN EXCES

#### 4.4. TRATAMENTUL SINDROAMELOR ALGICE

## Capitolul 5

### MANAGEMENTUL TERAPEUTIC ÎN BOALA PARKINSON TARDIVĂ

## Abrevieri

AAN- American Academy of Neurology

ADL – activitățile vieții zilnice

BP – Boala Parkinson

BPA– Boala Parkinson Avansată

DBS – deep brain stimulation - stimulare cerebrală profundă

EAN-MDS- European Academy of Neurology- Movement Disorders Society

EC – eliberare controlată

EI – eliberare imediată

EP – eliberare prelungită

Gpi – Globus pallidus intern

ICD – Impulse Control Disorder – Tulburare de control al impulsurilor

ICOMT - inhibitori de catecol-orto-metil-transferază

IMAO - inhibitori de monoaminoxidază

ISI – injecții subcutanate intermitente

LCE- levodopa carbidopa entacaponă

MCI- mild cognitive impairment- disfuncție cognitivă ușoară

MMSE – Mini Mental State Examination

MoCA- Montreal Cognitive Assessment

MRgFUS (Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound)- terapie cu ultrasunete focalizate ghidată prin rezonanță magnetică

PEG gastrostomia endoscopică percutană

PSC - perfuzie subcutanată continuă

QoL – calitatea vieții

RLS – restless leg syndrome- sindromul picioarelor neliniștite

SM - simptome motorii

SNM – simptome non-motorii

SNRI- inhibitori selectivi de recaptare a noradrenalinei și serotoninei

SSRI – inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei

STN - nucleul subtalamic

TAD – terapii asistate de dispozitiv

VIM – nucleul talamic ventral intermediar

## INTRODUCERE

*Lucrarea are la bază ghiduri de tratament în boala Parkinson ale unor societăți de neurologie globale (EAN-MDS, AAN), ghiduri naționale, publicații recente de tip review sau de consens, opinii ale experților.*

### Capitolul 1

#### TRATAMENTUL ADAPTAT STADIILOR EVOLUTIVE ALE BOLII PARKINSON

Boala Parkinson este o boală progresivă, fără un tratament etiologic sau curativ până în acest moment, dar este disponibil tratamentul simptomatic și patogenetic, cu un impact semnificativ asupra ameliorării simptomatologiei, prevenirii complicațiilor și întârzierea apariției dizabilităților majore.

Boala Parkinson presupune 4 stadii evolutive schematice, care descriu progresia și impactul asupra calității vieții (adaptat după referința 1).

#### Timp (ani)

STADIUL INIȚIAL	STADIUL INTEREDIAR	STADIUL AVANSAT	STADIUL TARDIV
<ul style="list-style-type: none"><li>- Percepția impactului bolii asupra vieții cotidiene</li><li>- Adaptarea la boală</li><li>- Adaptarea la tratament</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Răspuns favorabil la tratament</li><li>- Continuă adaptarea la boală</li><li>- Îngrijire personală posibilă</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fluctuații motorii și diskinezie, simptome axiale</li><li>- Manifestări neuropsihiatrice</li><li>- Manifestări vegetative</li><li>- Gestionarea dizabilității</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Declin motor (manifestări axiale semnificative) și cognitiv</li><li>- Gestionarea dependenței de îngrijiri</li></ul>

- Abordarea terapeutică în funcție de stadiile evolutive (adaptat după referința 1)



Timp (ani)

STADIUL INIȚIAL

STADIUL INTEREDIAR

STADIUL AVANSAT

STADIUL TARDIV

(TRATAMENT PALIATIV)

<p><b>- Informații referitoare la BP</b></p> <p>- Tratamentul tulburărilor psihiatrice (stress, anxietate, tulburări de somn, depresie)</p>	<p><b>- Menținerea autonomiei</b></p> <p><b>- Promovarea menținerii activităților cotidiene</b></p> <p>- Evaluarea raportului beneficii/riscuri a tratamentelor</p>	<p><b>- Menținerea sau ameliorarea calității vieții pacientului și a persoanelor apropiate</b></p> <p><b>- Adaptarea mediului de viață</b></p> <p>-Controlul simptomelor</p> <p>-Evaluarea raportului beneficii/riscuri pentru tratamente și a accesului la îngrijiri multi- și interdisciplinare</p>	<p><b>- Păstrarea demnității și ameliorarea suferinței</b></p> <p><b>- Evaluarea raportului beneficii/riscuri pentru tratamente și a accesului la îngrijiri multi - și interdisciplinare</b></p>
---	---	---	--

## Capitolul 2

### PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT ÎN BOALA PARKINSON

Caracterul progresiv al bolii presupune:

- urmărirea clinică periodică a fiecărui pacient de către medicul neurolog pentru individualizarea tratamentului în funcție de particularitățile bolii și ale pacientului
- monitorizarea eficacității și siguranței tratamentului, precum și a progresiei dizabilității.

Factori care trebuie luați în considerare la ajustarea tratamentului la pacienții cu BP, indiferent de stadiul bolii:

Leгаți de pacient	Leгаți de boală	Leгаți de tratament
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vârsta</li> <li>• Profil cognitiv</li> <li>• Comorbidități și tratamentul acestora</li> <li>◇ Sprijin disponibil din partea familiei / îngrijitorului</li> <li>◇ Profil social</li> <li>◇ Nivel de activitate</li> <li>◇ Grad de independență</li> <li>◇ Preferințele pacientului</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fenotipul bolii</li> <li>2. Tulburările psihiatrice</li> <li>3. Rata progresiei bolii</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Efectele adverse, în special:</li> <li>1. Halucinații iatrogene</li> <li>2. Punding</li> <li>3. ICD</li> <li>4. Sindromul de dereglare dopaminergică</li> </ol>

## Capitolul 3

### TRATAMENTUL MANIFESTĂRILOR MOTORII DIN BOALA PARKINSON

#### 3.1. CLASIFICAREA OPȚIUNILOR TERAPEUTICE

Opțiunile terapeutice existente în prezent pot fi clasificate după cum urmează:

A. dopaminergice – forme de terapie care cresc transmiterea dopaminergică prin:

- a. creșterea concentrației dopaminei sinaptice (levodopa);
- b. utilizarea de agoniști dopaminergici ;
- c. creșterea eliberării de dopamină în fanta sinaptică;
- d. blocarea recaptării de dopamină;
- e. inhibiția degradării dopaminei (IMAO și ICOMT);

B. nondopaminergice – prin medicamente anticolinergice (*trihexifenidil*) și medicamente care modifică activitatea sinaptică a altor neurotransmițători (serotonină, glutamat, noradrenalină, GABA).

C. terapii medicamentoase în dezvoltare (nu vor fi comentate în acest ghid decât cel mult tangențial, deoarece nu sunt înregistrate oficial pentru practica medicală curentă)<sup>2</sup>.

D. terapii intervenționale :

- a. chirurgicale
  - ablative – palidotomia.
  - non-ablative - stimularea cerebrală profundă
- b. non-chirurgicale – terapia cu ultrasunete focalizate ghidată prin rezonanță magnetică (MRgFUS)
- c. de transplant celular (doar în studii de cercetare experimentală și clinică).

### 3.2. CLASE TERAPEUTICE ÎN TRATAMENTUL BOLII PARKINSON

#### 1. LEVODOPA

**Levodopa este cel mai eficient medicament simptomatic disponibil pentru boala Parkinson.**

LD este un precursor al dopaminei și acționează la nivel central. Este necesar să se evite transformarea periferică în dopamină sub acțiunea enzimei decarboxilază (prezentă în mai multe țesuturi), prin asocierea cu carbidopa sau benserazidă.

LD ajunge la bariera hemato-encefalică și este introdusă de un transportator de aminoacizi neutri la nivel cerebral, unde este convertită în dopamină de către decarboxilaza cerebrală.

**Există o relație dependentă de doză în reducerea simptomelor dopaminergice.**<sup>3</sup>

LD poate favoriza apariția complicațiilor motorii, în special a diskineziei și fluctuațiilor motorii, proporțional cu gradul de denervare striatală și cu vârsta.

#### Recomandări pentru tratamentul cu levodopa

- **Administrarea terapiei cu levodopa**
  - Inițierea se poate face cu doze de 50 mg LD oral, de 3 ori pe zi, la distanță de mese. Doza se va crește treptat la 100 mg de 3 ori pe zi după 1-2 săptămâni, în funcție de răspuns, dar cu menținerea celei mai mici doze eficiente<sup>2</sup>.
  - *Formele farmaceutice pot fi de tip eliberare imediată (EI – comprimate sau forme dispersabile) sau de tip eliberare controlată (EC) sau prelungită (EP). Se va prescrie inițial levodopa EI în loc de levodopa EC sau LCE la pacienții cu boala Parkinson incipientă<sup>4</sup>. Formele farmaceutice de LD cu eliberare prelungită sau controlată sunt utile în special pentru akinezia nocturnă și akinezia matinală, dar nu împiedică apariția complicațiilor motorii.*
  - Trebuie acordată o atenție sporită ajustării dozelor. Creșterea bruscă a dozelor poate produce complicații neuropsihiatrice, în timp ce scăderea bruscă poate să ducă la un sindrom akinetic rigid acut sau/și sindrom neuroleptic malign.
  - Trebuie luat în considerare că există pacienți care răspund numai la doze mari de levodopa (spre exemplu 250 mg de 3 ori pe zi), chiar dacă boala are un debut recent.



- Reacțiile adverse produse de levodopa sunt dependente de doză și reversibile. Cele mai frecvente sunt manifestările gastrointestinale: greață, vărsături și anorexie. Greața, efect secundar frecvent întâlnit mai ales la începutul terapiei cu levodopa (sau cu agoniștii dopaminergici), urmată uneori de vărsături, poate fi evitată prin administrarea de domperidonă, în doze de 10-20 mg, cu 30 de minute înainte.
- Levodopa poate produce, de asemenea, hipotensiune ortostatică, precum și reacții adverse cardiovasculare mai puțin frecvente ca: palpitații, tahicardie, aritmii și creșteri ale tensiunii arteriale<sup>2</sup>.
- Monitorizarea tratamentului cu levodopa va ține cont de prezența diskineziei, fluctuațiilor motorii, ICD, somnolenței excesive în timpul zilei, hipotensiunii arteriale ortostatice, greții și halucinațiilor<sup>4</sup>.
- Absorbția la nivelul intestinului subțire are loc prin mecanism activ, competitiv cu transportul aminoacizilor, de aceea, poate fi utilă restricționarea alimentației pe bază de proteine<sup>3</sup>. Este indicat ca administrarea levodopei să se facă cu o oră înainte sau după masă. Suplimentarea cantității de piridoxină (vitamina B6) în regimul de alimentație reduce eficacitatea levodopei.
- Levodopa necesită o urmărire atentă la pacienții cu: hiperfuncție tiroidiană, glaucom cu unghi îngust netratat, aritmii post-infarct miocardic, istoric de ulcer gastric, osteomalacie, psihoză, astm bronșic sau emfizem pulmonar, boli severe cardiovasculare, pulmonare, renale, hepatice sau endocrine.
- Interacțiuni medicamentoase ale levodopei:
  - o cu IMAO (cu excepția IMAO-B), existând riscul crizelor hipertensive.
  - o cu simpatomimetice (poate potența efectele acestora, necesitând reducerea dozelor acestora)
  - o cu antipsihoticele clasice (fenotiazine, butirofenone etc.)- acestea scad eficacitatea levodopei, deoarece sunt antagoniști ai receptorilor dopaminergici. Clozapina și quetiapina și-au demonstrat utilitatea la pacienții cu BP, fără să agraveze simptomatologia parkinsoniană. Olanzapina și risperidona pot agrava simptomatologia parkinsoniană<sup>2</sup>.

## 2. AGONIȘTI DOPAMINERGICI

Agoniștii dopaminergici (AD) sunt medicamente antiparkinsoniene eficiente atât în monoterapie cât și în asociere cu LD. Primii AD au fost derivați ergolinici (bromocriptină, lisuridă, pergolidă și cabergolină), dar nu se mai utilizează din cauza riscului de fibroză valvulară cardiacă. În prezent sunt utilizați AD non-ergolinici administrați pe cale orală, atât cu eliberare imediată și întârziată (pramipexol și ropinirol), cât și administrați transdermic (rotigotină) sau subcutan ca injecții, respectiv perfuzie (apomorfina)<sup>3</sup>.

AD nu necesită conversia în terminațiile presinaptice ale neuronilor nigrici, scurtcircuitând astfel neuronii degenerați, acționând direct asupra receptorilor dopaminici. Astfel, agoniștii dopaminergici pot continua să fie eficienți și în BPA, atunci când contingentul de neuroni nigrostriatali dopaminici este substanțial distrus<sup>2</sup>.

Reacțiile adverse ale AD sunt similare cu cele ale LD pentru simptomele dopaminergice periferice (greață, vărsături sau hipotensiune arterială ortostatică) și pentru reacțiile adverse dopaminergice motorii, inclusiv diskinezia. În comparație cu LD, AD au rate mai mari ale reacțiilor adverse dopaminergice centrale, inclusiv halucinații, psihoză, somnolență, adormiri bruște și ICD. Sunt de menționat edemul periferic la nivelul membrelor inferioare, sindromul capului căzut (*antecollis*) pentru toate AD (efect foarte rar) și reacțiile fibrotice grave ale AD ergolinici.

Datorită frecvenței lor, trebuie avute în vedere somnolența sau adormirile bruște, uneori cu efecte dramatice<sup>3</sup>.

ICD este un fenomen iatrogen cu o prevalență variabilă, dar mai frecvent la tineri, acesta putând fi asociat cu orice medicament dopaminergic, dar mai ales cu AD. Cele mai frecvente manifestări ale ICD includ jocurile patologice de noroc, hipersexualitatea, cumpărăturile excesive și mâncatul compulsiv, precum și utilizarea abuzivă a internetului. Din cauza frecvenței și gravității sale, apariția ICD ar trebui monitorizată îndeaproape, în special la tineri. Tratamentul ICD include reducerea sau întreruperea AD responsabil. În general, aceasta este o reacție adversă secundară cu prognostic variabil care poate persista în pofida întreruperii medicamentului<sup>3</sup>.

Pramipexol, Ropinirol și Rotigotina sunt similari în ceea ce privește potența antiparkinsoniană.

**Pramipexol** are o afinitate ridicată pentru subtipurile de receptori D2 și D3 (afinitate D3 > D2), are o biodisponibilitate excelentă (> 90%) pe cale orală și atinge concentrația maximă după 1,5-2 ore. Se excretă în principal pe cale renală, cea mai mare parte nemetabolizat (75 %). Forma de administrare orală cu eliberare prelungită (EP) permite o singură administrare pe zi. Concentrația maximă este atinsă în decurs de 6 ore de la administrare.

**Ropinirol** are o afinitate ridicată pentru receptorii D2 și D3 (afinitate D3 < D2). În forma cu EI, absorbția este rapidă (concentrația maximă atinsă în 1-2 ore, întârziată cu 1-2 ore dacă este luată cu alimente) și biodisponibilitatea este de 50%. Metabolismul este hepatic, prin Citocromul P-450 și este eliminat în urină. Forma cu EP permite eliberarea și absorbția continuă a medicamentului timp de 24 de ore și independent de mese. Pentru Ropinirol este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

**Rotigotina** este primul și singurul (până în prezent) agonist dopaminergic pentru uz transdermic pentru toate stadiile BP.

Rotigotina are afinitate ridicată pentru receptorii D3 și într-o măsură mai mică pentru D2, D1, D4 și D5. Concentrațiile plasmatice se stabilizează după 2-3 zile de aplicare și rămân aproape constante pe parcursul a 24 de ore. Metabolizarea rotigotinei este hepatică (Citocromul P-450 și glucuronidarea), iar metaboliții săi sunt eliminați în urină. Rata de legare de proteine este mai mare de 90%<sup>3</sup>.

Utilizarea sistemului de administrare transdermică oferă avantajele stimulării dopaminergice continue și al concentrațiilor plasmatice constante în comparație cu administrarea orală, efectul rapid și ușurința administrării o dată pe zi. Este, de asemenea, o alternativă bună la pacienții cu disfagie sau care necesită dietă riguroasă, care prezintă modificarea motilității intestinale, precum și preoperator sau postoperator.

Rotigotina poate fi deosebit de utilă la pacienții cu simptome nocturne și matinale, pentru ameliorarea somnului și simptomelor non-motorii (inclusiv durerea). Rotigotina prezintă o asociere mai mică cu ICD în comparație cu AD orali.

Rotigotina și pramipexolul prezintă o ușoară acțiune antidepresivă.

Dezavantajele plastei includ iritații cutanate și dificultăți de aderență din cauza transpirației<sup>3</sup>.

**Apomorfina** a fost primul agonist dopaminergic folosit în BP. Apomorfina este un agonist D1-D2, foarte lipofil, ceea ce îi permite să traverseze foarte repede bariera hematoencefalică. Metabolismul său este hepatic iar metabolizarea sa foarte rapidă explică timpul scurt de înjumătățire plasmatică, astfel încât acțiunea sa farmacologică este de 45 de minute până la 1 oră. Apomorfina prezintă o potență antiparkinsoniană ridicată, este singurul agonist cu o potență similară cu cea a LD.

În prezent, apomorfina este utilizată atât în injecție subcutanată intermitentă (ISI), cât și în perfuzie subcutanată continuă (PSC).

Apomorfina ISI are efect rapid asupra perioadelor Off impredictibil.

Înainte de a utiliza apomorfina ISI, trebuie efectuată o testare pentru a determina eficacitatea acesteia și a identifica doza minimă eficientă.

Anterior utilizării apomorfinei PSC, se va testa răspunsul, beneficiile și profilul de toleranță la apomorfina PSC. Apomorfina PSC poate avea ca reacții adverse apariția nodulilor subcutanați și tulburărilor psihice(3).

## **APOMORFINA injecții subcutanate intermitente (ISI)**

### **Indicații pentru injecția intermitentă cu apomorfina**

- Tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomenul „on-off”) la pacienții cu boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene.<sup>7</sup>
- Perioade OFF impredictibil/rapid instalat , în ciuda tratamentului oral optimizat
- Episoade de akinezie matinală
- Răspuns bun la apomorfina

## Mod de administrare<sup>7</sup>:

- Pacienții trebuie să fie capabili să recunoască debutul propriilor simptome „off” și să-și injecteze singuri sau, ca alternativă, să aibă la dispoziție o persoană care îi îngrijește, capabilă să efectueze injecția atunci când este necesar.
- Este necesară premedicația cu domperidonă cu cel puțin două zile înainte de inițierea terapiei. Doza de domperidonă trebuie să fie titrată la doza minimă eficientă și întreruptă cât mai curând posibil. Trebuie evaluați cu atenție factorii de risc pentru prelungirea intervalului QT la fiecare pacient, pentru a asigura faptul că beneficiile depășesc riscurile.

Tratamentul cu apomorfina ISI trebuie inițiat în cadrul unei clinici de neurologie, de către un medic cu experiență în tratamentul BP.

## Profilul pacienților care pot beneficia de tratamentul cu apomorfina ISI<sup>6,8</sup>:

- pacienți relativ tineri și activi, funcție cognitivă bună
- pacienți cu OFF matinal prelungit
- pacienți cu dificultăți în inițierea mersului
- pacienți cu diskinezii bi-fazice
- pacienți care necesită instalarea unui ON rapid
- pacienți în terapie cu apomorfina PSC sau gel intestinal LCGI sau LECIG, pentru a putea începe administrarea acestora dimineața fără asistență
- pacienți cu BP în stadiul tardiv pentru a facilita ambulația
- pentru a reduce problemele asociate cu deglutiția, tulburările sfincteriene și durerea
- înainte și după intervențiile chirurgicale (inclusiv DBS), pentru a permite ambulația și confortul.

## Contraindicații ale tratamentului<sup>8,9</sup>:

- diskinezii grave
- simptome neuropsihiatrice (psihoză, halucinații) care au fost agravate la proba de testare cu apomorfina
- antecedente de tulburare de control al impulsurilor
- hipotensiune ortostatică semnificativă, la pacienții cu cardiopatie preexistentă sau la pacienții cărora li se administrează medicamente vasoactive, cum sunt antihipertensivele
- boli cardiovasculare severe
- insuficiență renală severă
- insuficiență hepatică severă

## Efectele secundare ale terapiei cu apomorfina ISI<sup>8</sup>

Cel mai frecvent efect secundar este o reacție locală la locul injectării, *dar nu are întotdeauna semnificație clinică*. Greața apare la aproximativ 15% dintre pacienți, dar în majoritatea cazurilor este tratată eficient cu domperidonă și, de obicei, dispare dacă se continuă terapia.

Alte efecte secundare: hipotensiune ortostatică, somnolență, halucinații. Unii pacienți pot prezenta tulburare de control al impulsurilor (ICD), mai ales bărbații mai tineri cu antecedente de adicție sau dependență de jocuri de noroc.

## Recomandări pentru utilizarea agoniștilor dopaminergici

- Toți AD se pot utiliza în tratamentul BP în monoterapie sau în asociere cu LD, apomorfina având indicații specifice, precizate în acest ghid.
- Utilizarea precoce a agoniștilor poate duce la o incidență mai mică a complicațiilor motorii în comparație cu levodopa, cu prețul unei eficacități terapeutice mai scăzute și al efectelor secundare majore (halucinații, somnolență și edem).
- Pramipexol nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală avansată iar doza trebuie ajustată în caz de insuficiență renală ușoară și moderată<sup>3</sup>.
- Clinicienii trebuie să informeze și să evalueze pacientul cu privire la efectele secundare importante ale AD înainte de prescriere; această discuție ar trebui să includă în mod specific ICD, (risc ICD mai mare pentru AD orali) somnolența excesivă în timpul zilei, atacurile bruște de somn, greața, hipotensiunea arterială posturală și halucinațiile și să implice îngrijitorul în monitorizarea continuă la domiciliu a pacientului pentru aceste riscuri.
- Atunci când sunt prezente ICD, somnolența excesivă în timpul zilei, atacurile bruște de somn, tulburările cognitive sau halucinațiile, acestea impun reducerea dozei sau întreruperea tratamentului.
- Atunci când AD trebuie întrerupt din cauza efectelor adverse, clinicienii ar trebui să monitorizeze pacienții pentru simptome de sindrom de sevraj dopaminergic și, atunci când este posibil, să scadă treptat doza.
- Se vor lua în considerare preferințele pacientului în ceea ce privește formularea și modul de administrare.
- Se va prescrie cea mai mică doză de AD și se vor crește treptat dozele<sup>4</sup>.

## 3. INHIBITORI AI MONOAMINOXIDAZEI B

MAO-B reduc metabolizarea dopaminei și cresc nivelul dopaminei la nivel cerebral. Există doi MAO-B ireversibili utilizați în practica clinică: selegilină și rasagilină. Safinamida are mai multe mecanisme de acțiune, inclusiv inhibarea reversibilă a MAO-B<sup>3</sup>.

**Rasagilina** este un medicament inhibitor MAO-B foarte selectiv, cu doze confortabile și, în general, bine tolerat, cu un efect bine demonstrat în toate stadiile BP.

**Selegilina** este utilizată în special în BP în stadiile inițial și intermediar, dar și în BPA<sup>3</sup>. Selegilina are efecte simptomatice antiparkinsoniene demonstrate, dar inferioare levodopei și agoniștilor dopaminergici<sup>2</sup>.

Utilizarea selegilinei și rasagilinei impune prudență asupra asocierii lor cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI), existând riscul de sindrom serotoninergic; cu toate acestea, sindromul serotoninergic este rar raportat la pacienții cu BP aflați în tratament concomitent cu un inhibitor MAO-B și un SSRI<sup>4</sup>.

Inhibitorii MAO-B selegilină sau rasagilină pot fi utilizați ca monoterapie pentru boala Parkinson în stadiu incipient sau în asociere cu levodopa sau agonist dopaminergic pentru tratamentul BP cu fluctuații motorii<sup>5</sup>.

**Safinamida** nu este aprobată pentru prescripție în monoterapie, dar poate fi utilizată în asociere<sup>5</sup>.

## 4. INHIBITORI AI CATECOL-ORTO-METIL-TRANSFERAZEI (ICOMT)

Inhibiția COMT împiedică degradarea LD după absorbția intestinală, ameliorând penetrarea acesteia prin bariera hematoencefalică. Totodată, crește timpul de înjumătățire a levodopei și prelungeste efectul său clinic (ameliorarea biodisponibilității LD). Datorită acestor proprietăți ale ICOMT, administrarea lor concomitentă cu LD determină creșterea concentrațiilor plasmatiche de LD dintre doze<sup>2</sup>.

ICOMT se utilizează în tratamentul fluctuațiilor motorii de sfârșit de doză (wearing-off) la pacienții tratați cu LD<sup>3</sup>.

Cei trei ICOMT sunt entacapona, opicapona și tolcapona.

**Entacapona** reprezintă ICOMT de elecție. Efectele adverse asociate sunt în primul rând dopaminergice (diskinezie, diaree, grețuri, vărsături, hipotensiune și probleme neuropsihiatrice). Ele reflectă creșterea disponibilității de levodopa la nivel cerebral și tind să apară în primele zile ale tratamentului, putând fi în general controlate prin scăderea dozei de levodopa cu aproximativ 15-30%<sup>2</sup>.

**Opicapona** în asociere cu levodopa este eficientă în boala Parkinson cu fluctuații motorii. Nu a fost observată nicio asociere cu disfuncția hepatică<sup>3</sup>. Preparatul nu este disponibil în România.

**Tolcapona** este indicată numai pentru pacienții care nu răspund la entacaponă și trebuie utilizată doar ca terapie de linia a doua și sub monitorizare atentă din cauza hepatotoxicității sale<sup>5</sup>. Preparatul nu este disponibil în România

## 5. AMANTADINĂ

**Amantadina** se prescrie ca terapie adjuvantă, pentru reducerea diskineziei asociate terapiei cu levodopa(3).

Amantadina este un medicament antiparkinsonian cu mecanisme de acțiune multiple: creșterea eliberării de dopamină din terminațiile presinaptice, efecte anticolinergice (deși evidențiate doar *in vitro* la doze mult mai mari decât cele terapeutice) și efect de antagonizare a receptorilor pentru glutamat de tip NMDA.

În timpul tratamentului cu amantadină trebuie urmărită apariția oricăror reacții adverse în special cerebrale (confuzie, tulburări de memorie, halucinații, amețeli, depresie) și orice afectare renală. Folosirea amantadinei necesită precauție la pacienții vârstnici și în cazul asocierii cu medicamente anticolinergice(2).

## 6. MEDICAMENTE ANTICOLINERGICE

**Trihexifenidilul** exercită efect mai ales asupra tremorului. Din acest motiv poate fi utilizat la pacienții tineri cu BP la care aspectul clinic este dominat de tremor și funcțiile cognitive sunt intacte.

Efectele adverse cele mai importante sunt: tulburările de memorie, confuzia, halucinațiile, sedarea, disforia(2).

## 3.3. MANAGEMENTUL MANIFESTĂRILOR MOTORII DIN BOALA PARKINSON ÎN FUNCȚIE DE STADIUL BOLII

### 3.3.1. MANAGEMENTUL ÎN STADIILE INCIPIENT ȘI INTERMEDIAR ALE BOLII PARKINSON

#### Recomandări

- Tratamentul BP trebuie început imediat după diagnosticare.
- **Nu există un medicament de primă intenție pentru tratamentul BP în stadii inițiale. Poate fi recomandat orice tip de clasă dintre: IMAO-B, agoniști dopaminergici (AD) sau levodopa (LD)<sup>3</sup>.**
- **La pacienții cu BP cu debut recent și cu afectare funcțională ușoară poate fi inițiat tratamentul cu IMAO-B(3).**
- AD se pot administra la pacienții mai tineri (vârsta <65 ani) atunci când nu este necesară ameliorarea rapidă a simptomelor motorii.
- LD va fi inițiată la vârstnici (vârsta ≥65 ani), la cei cu BPA sau la pacienții mai tineri (vârsta <65 ani) atunci când este necesară ameliorarea rapidă a simptomelor motorii.
- Asocierea precoce a AD și a dozelor mici de LD (300-400 mg/zi) reprezintă o opțiune alternativă la creșterea dozei maxime a medicamentului administrat în monoterapie.

#### **Algoritm de tratament în BP stadiile incipient și intermediar**

#### **PASUL 1. INIȚIEREA**

Terapia dopaminergică poate fi administrată fie ca monoterapie cu IMAO-B, AD sau LD, fie ca terapie combinată precoce cu doze mici de LD și AD +/- IMAO-B.

## **PASUL 2. INTENSIFICAREA TRATAMENTULUI**

Dacă simptomele nu mai pot fi controlate cu dozele utilizate în pasul 1:

### 1. Dacă pacientul la pasul 1 avea monoterapie:

- a) Continuarea monoterapiei AD/LD până la dozele maxim tolerate
- b) Combinații de clase terapeutice (ex. AD+LD/AD+IMAO-B, LD+IMAO-B, LD+ICOMT)

### 2. Dacă pacientul la pasul 1 avea terapie combinată AD+LD in doze mici:

- a) creșterea frecvenței dozelor de LD până la maximum de 6 ori/zi
- b) creșterea dozei de LD per priză
- c) creșterea dozei de AD
- d) se poate adăuga ICOMT și/sau IMAO-B

3. Toți pacienții cu tremor rezistent la medicamente (tremor insuficient controlat în ciuda combinației optimizate de agonist dopaminergic plus levodopa, rezistent la beta-blocante și primidonă) trebuie reevaluați pentru fenotipul bolii, pentru funcția tractului gastrointestinal superior și trimiși la un centru specializat în tulburări de mișcare. Dacă nu există niciun răspuns, se ia în considerare TAD-DBS.

### **3.3.2. IDENTIFICAREA BOLII PARKINSON AVANSATE (Definirea și diagnosticul Bolii Parkinson avansate)**

Termenul de boală Parkinson avansată (BPA) face referire la acei pacienți tratați cu medicație dopaminergică care, după o durată variabilă de la debutul clinic al bolii, prezintă lipsa unui control satisfăcător al simptomelor sub terapiile convenționale din cauza apariției complicațiilor motorii, având drept consecință scăderea calității vieții.

#### **Instrumente clinice pentru identificarea BPA**

- a. Instrumentul "5-2-1" - minimum 5 prize de levodopa pe zi și minimum 2 ore de Off sever pe zi sau minimum 1oră de diskinezie deranjantă pe zi
- b. Instrumentul MANAGE-PD – este un instrument validat, ușor de utilizat de către medicii neurologi, constând în două secțiuni. Secțiunea 1 este destinată medicilor neurologi generaliști pentru a identifica pacienții cu BP care prezintă control insuficient al simptomelor sub tratament convențional (oral și transdermal). Include o întrebare legată de numărul de doze zilnice de levodopa și 4 întrebări cu răspunsuri notate cu DA sau NU legate de prezența perioadelor OFF zilnice de > 2 ore, fluctuațiilor motorii impredictibile, diskineziilor deranjante și a limitărilor în ceea ce privește activitățile zilnice (ADL)

#### **TERMENI ȘI DEFINIȚII**

‘ON’ – perioada de control optim al simptomelor bolii Parkinson

‘OFF’ – perioada de control nesatisfăcător al simptomelor bolii Parkinson, cu accentuarea simptomelor motorii definitorii (tremor/bradikinezie/rigiditate) sau a celor non-motorii (caz în care poate fi specificat ca fiind OFF non-motor).

### Definiția și clasificarea complicațiilor motorii

Complicațiile motorii sunt secundare progresiei bolii Parkinson. Pacienții prezintă pierderea treptată a eficacității simptomatice a tratamentului dopaminergic și, respectiv, efecte secundare terapiei cu levodopa.

Complicațiile motorii sunt fluctuațiile motorii și diskineziile.

Fluctuațiile motorii sunt definite ca prezența unui răspuns variabil, lipsa unui răspuns adecvat, durata scurtă a beneficiului și, uneori, răspunsul clinic impredictibil la o doză de levodopa. Pacientul prezintă perioade cu mai puține beneficii clinice la levodopa și reapariția simptomelor bolii Parkinson, care sunt perioadele OFF. Acestea alternează de obicei cu faze de ameliorare a simptomelor după administrarea unei doze de levodopa, perioadele ON, în care pot apărea mișcări involuntare de tip diskinezie. Pot fi asociate cu simptome non-motorii (fluctuații non-motorii).

Răspunsul la levodopa este de obicei împărțit în trei intervale de timp:

- „*început de doză*” - între momentul când pacientul observă primul beneficiu și trecerea la starea on
- „*vârf de doză*” sau beneficiul simptomatic maxim
- „*final de doză*” - atunci când simptomele bolii Parkinson reapar.

#### I. Fluctuațiile motorii

Diferitele tipuri de fluctuații motorii sunt:

**I.1. Wearing-off** - Deteriorarea predictibilă de “final de doză”: este reapariția treptată a simptomelor bolii Parkinson la sfârșitul fiecărei doze de levodopa. Durata beneficiului dozelor de levodopa este egală sau mai mică de 4 ore și există o scădere regulată și predictibilă a efectului acesteia. Cu cât perioada de beneficiu este mai scurtă, cu atât fenomenul de wearing-off este mai sever.

**I.2. Akinezie matinală:** prezența simptomelor parkinsoniene de severitate mare în cursul dimineții, la trezire, înainte de instalarea beneficiului terapeutic al primei doze de levodopa.

**I.3. OFF brusc, impredictibil – instalarea** bruscă a simptomelor parkinsoniene. Simptomele apar de obicei rapid, în câteva secunde, sunt foarte intense și se manifestă sub formă de akinezie puternic invalidantă.

**I.4. Fluctuații ON-OFF/yo-yoing:** denumite, de asemenea, “oscilații aleatorii” sau “fluctuații ON-OFF autentice”. Termenul este folosit pentru a descrie schimbări rapide sau oscilații predictibile sau impredictibile între starea ON și starea OFF în timpul unei doze de levodopa sau pe parcursul zilei.

**I.5. Insuficiența dozei (răspuns parțial sau ON parțial):** doza de levodopa nu determină beneficiul așteptat la un pacient care răspunde la levodopa.

**I.6. ON întârziat (delayed-ON)** - Beneficiul poate fi întârziat timp de mai multe minute sau ore comparativ cu timpul necesar ameliorării simptomelor în mod normal după o doză de levodopa.

**I.7. Eșecul dozei (no-ON)** - lipsa apariției beneficiului unei doze de levodopa.

## II. Diskineziile

Diskineziile sunt mișcări involuntare cauzate de tratamentul cronic cu agenți dopaminergici. Cele mai frecvente expresii clinice ale diskineziei sunt mișcările de tip coreic și distonia (mai rar balismul și mioclonusul).

Există trei aspecte care trebuie luate în considerare în gestionarea diskineziei:

- Forma de manifestare motorie (de tip: coree, distonie sau balism) și distribuția (membrile inferioare sau jumătatea superioară a corpului).
- Momentul debutului în raport cu doza de levodopa (diskinezie de vârf de doză /de sfârșit de doză / bifazică).
- Percepția pacientului asupra diskineziei.

### II.1. Diskineziile de vârf de doză:

Numite și “diskinezii de doză maximă”, apar în timpul perioadei ON de obicei la 1-2 ore de la administrarea dozei de levodopa. Se manifestă cu mișcări coreice, inițial la nivelul gâtului și feței, care în fazele ulterioare se extind la trunchi și membre, împreună cu pozițiile distonice ale membrelor și gâtului (distonie ON). În cazuri mai severe, pot apărea mișcări balice.

Tipuri particulare de diskinezii :

- *Diskinezie oculară*: de obicei, însoțește diskineziile de vârf de doză. Există două tipuri: devierea privirii în sus (crize oculogire) și mișcări lente de pendulare.
- *Diskinezie respiratorie*: ritm neregulat și profund al respirației cauzat de implicarea mușchilor respiratori în diskineziile de vârf de doză.
- *Mioclonii*: sunt rare, apar de obicei în primele 10-20 de minute de la administrarea dozei de levodopa și dispar în stare completă ON.

### II.2. Diskineziile de sfârșit de doză:

Sunt de tip distonic - distonia din faza OFF apare în timpul oricărei perioade OFF, inclusiv cea asociată fenomenului wearing-OFF, și tinde să afecteze membrele inferioare (inversiunea/rotația internă a gleznei și extensia sau flexia halucelui). Poate fi dureroasă, poate cauza deformare, împiedică mersul pe jos și este deranjantă pentru pacient. Cea mai frecventă formă este cea care apare dimineața înainte de prima doză de levodopa (distonie matinală precoce sau early morning dystonia). Alte forme mai rare de distonie OFF sunt: blefarospasmul, distonia oro-mandibulară, distonia mâinii sau a piciorului, distonia cervicală sau stridorul laringian.

### II.3 Diskineziile bifazice:

Fenomenul D-I-D sau “*dystonia-improvement-dystonia*”.

Apare la începutul sau la sfârșitul efectului unei doze și corespunde momentului de creștere sau de scădere a concentrațiilor plasmatiche de levodopa. Durează câteva minute și creează o dizabilitate semnificativă pentru pacient. Tinde să afecteze în principal picioarele, asociază atât mișcări distonice, cât și coreice.



### **Factorii de risc pentru dezvoltarea complicațiilor:**

- Severitatea și evoluția în timp a bolii
- Tratamentul cronic cu levodopa: după începerea tratamentului cu levodopa, pentru 10% dintre pacienți apar în fiecare an complicații motorii
- Doze mari de levodopa în stadiile inițiale ale bolii
- Metoda de administrare a medicamentului: stimularea pulsatilă cronică a receptorilor dopaminergici postsinaptici versus stimularea continuă
- Debutul bolii la vârstă tânără
- Fenotipul clinic al BP (formă tremorigenă)
- Factorii farmacogenetici: există polimorfisme genice ale receptorilor dopaminergici care favorizează dezvoltarea complicațiilor
- Femeile și pacienții cu greutate mică par să aibă o incidență mai mare a diskineziilor

### **3.3.2. MANAGEMENTUL ÎN BOALA PARKINSON AVANSATĂ**

#### **Principii generale pentru ameliorarea fluctuațiilor motorii și diskineziilor**

1. Creșterea frecvenței dozelor de LD
2. Creșterea dozei per priză de LD
3. Utilizarea de preparate de LD cu eliberare controlată
4. Adăugare de ICOMT, dacă nu sunt deja incluși în combinație. ICOMT vor reduce metabolizarea levodopei.
5. Schimbarea AD oral cu rotigotină plasture transdermic.
6. Dacă fluctuațiile motorii sunt imprevizibile sau simptomele „off” sunt imprevizibile, trebuie luată în considerare adăugarea apomorfinei ISI.
7. Dacă nu există niciun răspuns sau sunt necesare mai mult de 5 prize LD pe zi, se ia în considerare TAD.

#### **PASUL 3.a. Tratamentul fluctuațiilor motorii din boala Parkinson<sup>2</sup>**

##### **1) pentru fenomenul de deteriorare de sfârșit de doză („wearing-off“):**

- creșterea frecvenței dozelor de levodopa
- utilizarea de preparate de levodopa cu eliberare controlată
- utilizarea agoniștilor dopaminergici cu eliberare prelungită sau administrare transdermică
- asocierea ICOMT
- utilizarea apomorfinei ISI
- TAD

##### **2) pentru răspunsul de tip „delayed-on/no-on” (on întârziat/eseul dozei):**

- administrarea medicației la distanță de mese
- reducerea cantității de proteine din alimentație
- asocierea de domperidonă 10 – 30 mg/ zi ( 10 mg cu 20-30 min înainte meselor principale )
- folosirea formelor lichide, dispersabile de LD
- utilizarea apomorfinei ISI
- TAD

3) pentru fenomenele de „on-off“:

- apomorfină ISI
- TAD

e) pentru fenomenul de „freezing“ (care nu întotdeauna este determinat de terapia cu LD):

- creșterea dozelor de levodopa
- utilizarea AD cu eliberare prelungită sau administrare transdermică
- TAD
- reeducarea funcțională a mersului

### **PASUL 3. b. Tratamentul diskineziilor din boala Parkinson<sup>2</sup>**

1) pentru diskinezia de vârf de doză:

- reducerea dozei per priză de LD
- utilizarea AD, pentru a permite scăderea dozelor de LD
- utilizarea amantadinei
- utilizarea clozapinei ( la pacienții care au și tulburări psihotice)
- TAD

2) pentru diskineziile difazice:

- creșterea fiecărei doze de LD
- utilizarea AD
- TAD

Dacă este prezentă distonie dureroasă, se indică injecții cu toxina botulinică.

### **TERAPII ASISTATE DE DISPOZITIV ÎN BOALA PARKINSON AVANSATĂ**

#### ***Identificarea pacienților cu terapie maximal optimizată***

Progresia simptomelor PD care duc la eșecul sau efect suboptimal al tratamentului convențional (adesea ~~cu~~ <sup>la</sup> TAD), indică necesitatea avansării la TAD. TAD trebuie luate în considerare la pacienții cu simptome motorii necontrolate sau complicații motorii apărute după aplicarea strategiilor menționate mai sus, precum și la pacienții cu efecte adverse inacceptabile ale tratamentului convențional.

Poate fi de ajutor pentru identificarea acestei categorii de pacienți utilizarea instrumentului clinic MANAGE-PD tool; secțiunea 2 a instrumentului indică acea categorie de pacienți la care este posibilă în continuare optimizarea terapiei convenționale (Categorie 2) sau evaluarea eligibilității pentru TAD (Categorie 3).

Optimizarea maximă a terapiei este definită ca implementarea unei terapii adecvate dincolo de care nu s-ar putea obține niciun beneficiu terapeutic. Se aplică criteriile:

1. Combinație LD, AD, ICOMT, IMAO-B, Amantadină, Apomorfina ISI
2. Doze maxime tolerate de medicamente utilizate – doze care nu pot fi crescute în continuare din cauza reacțiilor adverse la medicamente sau a comorbidităților. Acestea vor fi evaluate din jurnalul pacientului sau în timpul spitalizării.
3. 5 doze de levodopa/zi, 2 ore de „off” sever, 1 oră cu diskinezie supărătoare
4. Lipsa eficacității terapeutice timp de până la 1-2 luni

#### Profilul pacientului cu BPA necontrolată eligibil pentru TAD:

#### Pacientul cu BPA care are terapie maximală optimizată și cel puțin unul dintre:

- Fluctuații motorii severe neresponsive
- Diskinezie invalidantă neresponsivă
- Simptome parkinsoniene neresponsive din cauza absorbției deficitare a medicației orale, secundară disfuncției gastrointestinale
- Tremor refractar
- Simptome non-motorii supărătoare (se vor folosi scale de evaluare a acestora)

#### **Terapii asistate de dispozitiv în BPA – opțiuni**

##### *Terapii farmacologice*

##### *Cu levodopa/foslevodopa*

- levodopa/carbidopa gel intestinal (LCGI)
- levodopa/entacaponă/carbidopa gel intestinal (LECIG)
- foslevodopa-foscarbidopa perfuzie continuă subcutanată

##### *Cu apomorfina*

- perfuzia subcutanată continuă (PSC)

##### *Terapii non-farmacologice - intervenționale :*

##### *a. chirurgicale*

- ablative – palidotomia.
- non-ablative - stimularea cerebrală profundă(DBS)

##### *b. non-chirurgicale – terapia cu ultrasunete focalizate ghidată prin rezonanță magnetică (MRgFUS)*

Acest capitol va prezenta aspectele particulare și cele legate de indicații și contraindicații, respectiv criteriile de excludere ale diferitelor TAD<sup>10</sup>.

#### **APOMORFINA ÎN PERFUZIE SUBCUTANATĂ CONTINUĂ (PSC)**

##### **Indicații:**

Terapia cu apomorfina PSC este indicată pentru tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomene de tip „on-off”) insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene<sup>10</sup>.

## **Mod de administrare:**

Apomorfina PSC se administrează cu ajutorul unei pompe, de obicei în timpul orelor de veghe<sup>3</sup>. Apomorfina se administrează noaptea dacă controlul simptomelor pe timp de noapte nu este satisfăcător, deoarece îmbunătățește insomnia din BP<sup>8</sup>.

Instituirea terapiei cu apomorfina PSC necesită internarea continuă a pacientului într-o secție de neurologie cu experiență în tratarea BPA, în care există o echipă multidisciplinară cu pregătire dedicată, care poate face o evaluare cuprinzătoare.

Titrarea medicamentului trebuie făcută lent pentru a evita apariția reacțiilor adverse. Se efectuează test cu apomorfina înainte de începerea tratamentului. Se recomandă tratarea pacientului cu domperidonă 10 mg de trei ori pe zi cu 3 zile înainte<sup>3</sup>. ECG trebuie verificată înainte de începerea tratamentului și după o perioadă de tratament<sup>8</sup>. Cu excepția levodopa, alte medicamente pot fi întrerupte înainte de inițierea apomorfinei sau pot fi retrase ulterior<sup>3</sup>.

## **Profilul pacienților care pot beneficia<sup>3, 5, 6, 10</sup>:**

- Episoade de OFF prelungite sau frecvente (în ciuda tratamentului optimizat), OFF impredictibil
- diskinezii supărătoare de vârf de doză sau bi-fazice
- distonie
- simptome non-motorii invalidante în OFF (tulburări de dispoziție, de somn și de atenție). Funcția cognitivă nu se agravează, prin urmare pare rezonabilă utilizarea apomorfinei în cazurile de disfuncție cognitivă non-severă
- cazuri dificile de RLS (sindromul picioarelor neliniștite), ca terapie nocturnă
- scheme terapeutice foarte complexe care fac dificilă respectarea lor
- necesar de doze multiple de apomorfina ISI

## **Efectele secundare ale terapiei cu Apomorfina PSC**

Cele mai frecvente reacții adverse sunt cele dopaminergice (amețeli, greață, vărsături, diskinezie, halucinații) și noduli subcutanați la locul injectării. Se pot diminua efectele asociate nodulilor printr-o igienă sporită, prin rotația locurilor de perfuzie, aplicând masaj în zona de perfuzie. În cazul în care nodulii sunt numeroși, utilizarea ultrasunetelor poate fi o soluție, cu excepția pacienților cu DBS și stimulator cardiac, la care sunt contraindicate<sup>3</sup>.

## **Contraindicații ale tratamentului<sup>7,8,10</sup>:**

- diskinezii grave
- simptome neuropsihiatrice (psihoză, halucinații), care au fost agravate la proba de testare cu apomorfina
- antecedente de tulburare de control al impulsurilor
- hipotensiune ortostatică semnificativă, la pacienții cu cardiopatie preexistentă sau la pacienții cărora li se administrează medicamente vasoactive, cum sunt antihipertensivele
- boli cardiovasculare severe
- insuficiență renală severă
- insuficiență hepatică severă

## LEVODOPA/CARBIDOPA GEL INTESTINAL (LCGI)

### Indicații<sup>11</sup>:

Tratamentul BPA, care răspunde la levodopa, cu fluctuații motorii severe și hiperkinezie sau diskinezie, atunci când terapia cu asocieri de medicamente disponibile pentru BP, utilizate în doze eficiente/maxim tolerate, nu a dat rezultate satisfăcătoare.

### Mod de administrare<sup>11, 12</sup>:

LCGI este un gel cu administrare intestinală continuă, cu ajutorul unei pompe portabile, direct în duoden sau în porțiunea superioară a jejunului, printr-un tub permanent montat prin gastrostomie endoscopică percutană (PEG), cu un tub extern transabdominal și un tub intestinal intern. Alternativ, se poate lua în considerare o gastro-jejunostomie efectuată sub control radiologic sau prin laparoscopie, în cazul în care gastrostomia endoscopică percutană nu este recomandată dintr-un anumit motiv.

Pentru a stabili dacă pacientul răspunde favorabil la această metodă de tratament înainte de introducerea unui tub jejunal (PEG-J) permanent montat prin gastrostomie endoscopică percutană, se utilizează un tub nazoduodenal/nazojejunal temporar pentru testarea răspunsului clinic în condiții de spitalizare continuă.

Instituirea terapiei cu LCGI necesită internarea continuă a pacientului într-o secție de neurologie cu experiență în tratarea BPA, în care există o echipă multidisciplinară cu pregătire dedicată, care poate face o evaluare cuprinzătoare.

Doza trebuie ajustată individual pentru obținerea unui răspuns clinic optim.

Dacă este posibil, se recomandă ca LCGI să fie administrat în monoterapie. Medicația dopaminergică adjuvantă anterioară inițierii se va reduce progresiv pentru evitarea efectelor adverse (sindromul de sevraj la agoniștii dopaminergici). Dacă ulterior inițierii va fi necesar, se poate administra concomitent și altă medicație pentru BP.

Este recomandată utilizarea la pacienții care beneficiază de un suport de îngrijire adecvat<sup>(9)</sup>.

Tratamentul este administrat, de obicei, în timpul perioadei de veghe a pacientului. LCGI poate fi administrat până la 24 ore dacă există o recomandare medicală justificată.

### **Profilul pacienților care pot beneficia de tratamentul cu LCGI:**

Tratamentul cu levodopa/carbidopa cu administrare enterală continuă este eficient la pacienții de toate vârstele care au o durată prelungită a bolii. Este o terapie posibilă și la pacienții cu vârsta de peste 70 de ani; terapia are profil de siguranță bun la cei care prezintă afectare cognitivă și tulburări neuropsihiatrice ușoare, tulburări de control al impulsurilor și patologie axială ușoară<sup>9</sup>.

De asemenea, pot beneficia pacienții cu BPA care prezintă<sup>3, 5, 6, 12</sup>:

- scheme terapeutice foarte complexe care fac dificilă respectarea lor
- OFF sever prelungit sau frecvent
- simptome non-motorii severe în OFF (tulburări de dispoziție, gastrointestinale și de somn) – prin extinderea tratamentului cu pompă la 24 ore
- alte simptome non-motorii, cum ar fi oboseala, durerea, urinarea frecventă și disfuncția sexuală se pot îmbunătăți

### **Efectele secundare ale terapiei cu LCGI:**

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu LCGI sunt, de obicei, cele care rezultă din utilizarea dispozitivului de inserție în primele câteva săptămâni după PEG.

- Psihoza, durerea abdominală sau diskineziile sunt reacții adverse puțin frecvente, ușoare, tranzitorii sau gestionate cu ușurință prin ajustarea dozei<sup>9</sup>.

- Complicațiile periprocedurale: durere, infecția stomei, scurgerea de suc gastric, peritonita, formarea țesutului de granulație<sup>12</sup>.

- Sindromul de dereglare dopaminergică (SDD), observat la unii pacienți tratați cu levodopa/carbidopa, este o tulburare caracterizată de dependență care duce la utilizarea excesivă a produsului<sup>11</sup>.

- Polineuropatia senzitivo-motorie subacută sau cronică, are adesea răspuns la suplimentarea cu vitamine<sup>12</sup>. Polineuropatia a fost raportată la pacienții tratați cu LCGI. Înainte de începerea terapiei, se evaluează pacienții prin examen ENMG<sup>11</sup> și se dozează vitaminele B6, B12, acidul folic, homocisteina<sup>12</sup>. Ulterior se reevaluează în mod periodic.

- Scăderea ponderală<sup>12</sup>.

O deteriorare bruscă a răspunsului la tratament cu fluctuații motorii recurente, trebuie să ridice suspiciunea ca partea distală a tubului să se fi deplasat din duoden/jejun în stomac sau a apărut o obstrucție<sup>11</sup> / eliminarea accidentală a sondei intestinale.

#### **Contraindicații ale tratamentului<sup>11,12</sup>:**

- Capacitatea scăzută de manevrare a sistemului de administrare și lipsa asistenței din partea unei persoane
- Hipersensibilitate la levodopa sau carbidopa
- Glaucom cu unghi îngust
- Boli hepatice și renale grave
- Insuficiență cardiacă severă
- Contraindicații pentru efectele adrenergice; feocromocitom, hipertiroidism
- Contraindicații pentru chirurgia abdominală
- Deoarece levodopa poate activa melanomul malign, LCGI nu trebuie utilizat la pacienții cu leziuni tegumentare suspecte, nediagnosticsate sau cu antecedente de melanom.

#### **LEVODOPA CARBIDOPA ENTACAPONA GEL INTESTINAL (LECIG)**

##### **Indicații:**

Tratamentul BPA care răspunde la levodopa, cu fluctuații motorii severe și hiperkinezie sau diskinezie, atunci când tratamentul cu asocieri de medicamente cu administrare orală disponibile pentru boala Parkinson nu a dat rezultate satisfăcătoare<sup>13</sup>.

##### **Mod de administrare:**

LECIG este un gel cu administrare intestinală continuă (administrare în duoden sau jejunul superior) care conține levodopa, carbidopa și entacaponă<sup>13</sup>.

Datorită prezenței entacaponei, expunerea la o doză echivalentă de levodopa poate fi obținută cu o doză totală zilnică de levodopa și carbidopa mai mică, crescând biodisponibilitatea levodopei. O reducere a dozei de levodopa poate avea avantajul unei expuneri scăzute la metaboliții toxici ai levodopa<sup>5</sup>.

Pentru a stabili dacă pacientul răspunde favorabil la această metodă de tratament, înainte de introducerea unui tub jejunal (PEG-J) permanent montat prin gastrostomie endoscopică percutană, trebuie avută în vedere testarea, în condiții de spitalizare continuă, utilizând o sondă nazoduodenală/nazojejunală temporară<sup>13</sup>.

Pentru administrarea pe termen îndelungat, gelul se administrează printr-o pompa multi debit, prin sistem PEG. Alternativ, se poate lua în considerare o gastro-jejunostomie efectuată sub control radiologic sau laparoscopic<sup>5,13</sup>.

Instituirea terapiei cu LECIG necesită internarea continuă a pacientului într-o secție de neurologie cu experiență în tratarea BPA, în care există o echipă multidisciplinară cu pregătire dedicată, care poate face o evaluare cuprinzătoare.

Doza trebuie ajustată individual pentru obținerea unui răspuns clinic optim.

Se recomandă ca LECIG să fie administrat inițial ca monoterapie. Dacă este necesar, se poate administra concomitent și altă medicație pentru BP<sup>13</sup>.

Este recomandată utilizarea la pacienții care beneficiază de un suport de îngrijire adecvat<sup>9</sup>.

**Tratamentul este administrat, de obicei, în timpul perioadei de veghe a pacientului. LCGI poate fi administrat**

**până la 24 ore dacă există o recomandare medicală justificată<sup>13</sup>. Profilul pacienților care pot beneficia de tratamentul cu LECIG:**

Pacienții potriviți pentru perfuzia cu LECIG pot fi aceiași cu cei pentru LCGI, cu excepția celor care au o intoleranță cunoscută la entacaponă. În mod similar, pacienții care nu sunt potriviți pentru tratamentul LCGI, ar putea fi nepotriviți pentru LECIG<sup>14</sup>.

#### **Efectele secundare ale terapiei cu LECIG:**

În plus față de efectele secundare descrise pentru LCGI, se pot asocia efecte secundare ale entacaponei: diaree, cefalee, greață și ameteală, cromaturia. Scăderea ponderală a fost asociată cu substanțele active din LECIG<sup>13</sup>.

#### **Contraindicațiile tratamentului sunt similare celor LCGI<sup>11,13</sup>:**

- Capacitatea scăzută de manevrare a sistemului de administrare și lipsa asistenței din partea unei persoane<sup>13</sup>
- Hipersensibilitate la levodopa sau carbidopa
- Glaucom cu unghi îngust
- Boli hepatice și renale grave
- Insuficiență cardiacă severă
- Contraindicații pentru efectele adrenergice; feocromocitom, hipertiroidism
- Contraindicații pentru chirurgia abdominală
- Leziuni cutanate nediate suspectate sau antecedente de melanom (levodopa poate activa melanomul malign)

#### **FOSLEVODOPA FOSCARBIDOPA PERFUZIE SUBCUTANATĂ CONTINUĂ (FLFC)**

##### **Indicații<sup>15</sup>:**

Tratamentul bolii Parkinson avansate, care răspunde la levodopa, cu fluctuații motorii severe și hiperkinezie sau diskinezie, atunci când terapia cu asocieri de medicamente disponibile pentru BP nu a dat rezultate satisfăcătoare.

##### **Mod de administrare<sup>15</sup>:**

FLFC este o combinație de promedicamente de levodopa monofosfat și carbidopa monofosfat într-o soluție destinată perfuziei subcutanate continue de 24 de ore/zi, administrată cu ajutorul unei pompe. Foslevodopa și foscarbidopa sunt convertite in vivo în levodopa și carbidopa.

Instituirea terapiei cu FLFC necesită internarea continuă a pacientului într-o secție de neurologie cu experiență în tratarea BPA, în care există o echipă multidisciplinară cu pregătire dedicată, care poate face o evaluare cuprinzătoare.

**Profilul pacienților care pot beneficia de tratamentul cu FLFC** – sunt similare cu cei pentru terapia cu LCGI/LECIG, și, în mod particular, pacienții cu akinezie matinală, tulburări de somn. Este indicat ca pacienții să aibă un status cognitiv bun (MMSE > 24), pentru a putea să-și gestioneze singuri sistemul de administrare<sup>15</sup>.

**Efectele adverse** cele mai frecvente au fost legate de administrarea subcutanată și constau în noduli subcutanați și eritem<sup>5</sup>.

Evenimentele la locul perfuziei, inclusiv reacțiile locale și infecțiile, se caracterizează prin eritem, sângerare, învinețire, durere, umflare și/sau sensibilitate. Astfel de evenimente trebuie monitorizate îndeaproape, deoarece reacțiile locale și infecțiile pot avea caracteristici similare, dar infecțiile necesită



evaluare și tratament prompte<sup>17, 18</sup>.

Evenimentele adverse sistemice ale FLFC pot fi în principal anxietate, halucinații și căderi, comune tratamentului cu levodopa<sup>(15,17,18)</sup>.

FLFC poate induce hipotensiune arterială ortostatică. Prin urmare, trebuie utilizat cu precauție la pacienții cărora li se administrează concomitent și alte medicamente care pot determina hipotensiune arterială ortostatică<sup>15</sup>.

#### **Contraindicații<sup>15</sup>:**

- hipersensibilitate la substanțele active
- glaucom cu unghi închis
- insuficiență cardiacă severă
- accident vascular cerebral acut
- aritmie cardiacă severă
- feocromocitom, hipertiroidism și sindrom Cushing
- deoarece levodopa poate activa melanomul malign, FLFC nu trebuie utilizată la pacienții cu leziuni tegumentare suspicionate nediate diagnosticate sau cu antecedente de melanom.
- FLFC are conținut crescut de sodiu. Acest lucru ar trebui luat în considerare în special la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sare<sup>15</sup>.

## **TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL BOLII PARKINSON**

### **a. STIMULAREA CEREBRALĂ PROFUNDĂ**

Tratamentul chirurgical prin DBS (deep brain stimulation) face parte din TAD, cu indicație la pacienții cu BPA cu simptome motorii care nu sunt în mod adecvat controlate cu tratament medicamentos optimizat. Aceasta intervenție implică existența unei echipe multidisciplinare din centrele avizate, constând în medic neurolog, neurochirurg și psihiatru sau psiholog, care efectuează evaluarea preoperatorie cu stabilirea indicațiilor și a contraindicațiilor<sup>3</sup>.

DBS a înlocuit tehnicile ablativă (rezervate în prezent cazurilor atent selecționate), datorită profilului său beneficiu/risc mai bun și datorită faptului că permite efectuarea bilaterală a procedurii și constă în implantarea ghidată, de precizie, a unor electrozi în structuri cerebrale profunde, aceștia fiind conectați ulterior la un generator de puls<sup>3</sup>.

Exista multiple ținte de elecție (VIM, GPi, Nucleul subtalamic - STN), alegerea uneia dintre ele fiind decizia medicului neurolog din cadrul echipei multidisciplinare, în funcție de profilul complicațiilor motorii<sup>3</sup>.

Indicațiile DBS cuprind<sup>3</sup>:

1. Oricare tip de fluctuații motorii (wearing-off/no-on/delayed-on/on-off), și/sau
2. Prezența diskineziilor, și/sau
3. Tremorul refractar la tratament convențional

Ținta de elecție pentru DBS este nucleul subtalamic (STN), care oferă ameliorarea atât a fluctuațiilor motorii menționate, cât și a diskineziilor ca urmare a reducerii dozelor de medicație orală (levodopa, AD). DBS în GPi are ca efect direct ameliorarea diskineziilor, iar VIM este luat în calcul doar pentru ameliorarea tremorului refractar<sup>3</sup>.

Factorii care influențează rezultatul clinic al DBS sunt în mod fundamental indicația clinică corectă și selecția adecvată a pacientului, precizia în plasarea electrozilor și managementul postoperator cu programarea stimulării electrice și ajustările farmacologice<sup>3</sup>.

Răspunsul preoperator la levodopa constituie un factor predictiv important de îmbunătățire postoperatorie. De asemenea, vârsta mai puțin avansată și durata mai scurtă a bolii pot reprezenta factori predictivi pentru beneficii superioare<sup>3</sup>.

Deși nu reprezintă indicații pentru DBS, există dovezi despre beneficiile acestei terapii și asupra unor simptome non-motorii (ex. durerea, ICD, tulburări de somn)<sup>3</sup>.

Contraindicații absolute pentru DBS<sup>3</sup>:

1. Vârsta înaintată (peste 70 de ani)
2. Tulburări psihiatrice necontrolate medicamentos : depresia, tulburarea neurocognitivă majoră, tulburarea psihotică, tulburarea bipolară
3. Prezența unor boli asociate severe (insuficiența cardiacă/renală/hepatică/neoplazii/diateze hemoragice sau coagulopatii)
4. Imposibilitatea sau riscul efectuării examenelor imagistice prin RM
5. Simptomele axiale severe : tulburarea de echilibru și căderile.

#### **b. TERAPII ABLATIVE/LEZIONALE**

1. Pallidotomia;
2. Talamotomia și subthalmotomia prin ablație cu radiofrecvență.
3. Pot fi luate în considerare în BPA dacă TAD prezintă contraindicații ferme sau la alegerea pacientului în cazuri bine selecționate, ținând cont de beneficiile limitate în timp dar și de potențialele efecte adverse(5).
4. Toate procedurile ablativ recomandate în prezent trebuie utilizate doar unilateral.
5. MRgFUS (Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound) – terapia cu ultrasunete focusate, ghidată RM. Se efectuează unilateral în VIM, STN sau GPi, pentru tremor rezistent la alte terapii<sup>5</sup>.

### **3. 4. IDENTIFICAREA ȘI TRATAMENTUL SIMPTOMELOR AXIALE**

#### **Tulburările de mers**

Aceste tulburări necesită kinetoterapie cu reeducare centrată pe tulburările de mers<sup>1</sup>.

#### **Tulburările posturale și instabilitatea posturală**

Tulburările necesită un consult neurologic și kinetoterapie cu reeducare posturală a musculaturii axiale.

Pot fi utile gulerile cervicale și corsetele în cazul deformărilor colanei cu apariția camptocormiei la nivel cervical (flexia anterioară a capului pe trunchi: dropped head syndrom) sau la nivel lombar (flexia importantă a trunchiului pe bazin, agravată de ortostatism și mers)<sup>1</sup>.

În fazele foarte avansate, aceste tulburări pot necesita îngrijiri de nursing și recurgerea la dispozitive medicale: pansamente, dispozitive ajutătoare pentru locomoție precum bastoane, cârje, rolator, guler cervical, pat medicinal, saltea anti-escară, fotoliu rulant manual sau electric și aparate elevatoare pentru verticalizare<sup>1</sup>.

#### **1.5 TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE VORBIRE: DIZARTRIA HIPOKINETICĂ**

Tratamentul precoce prin ortofonie face posibilă combaterea agravării tulburărilor și ajută la menținerea vorbirii în stare optimă<sup>1</sup>.

## 1.6 TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE DEGLUTIȚIE

- Trimitere la un ortofonist pentru bilanțul complet și stabilirea unor strategii compensatorii
- Adaptarea tratamentelor antiparkinsoniene
- Consult la dietetician
- Informarea și formarea pacientului și a persoanei de suport
- Fluoroscopie pentru a evalua riscul de aspirație silențioasă
- În caz de tulburări foarte severe, dacă există risc recunoscut de pneumonie de aspirație se va discuta în echipă multidisciplinară și cu pacientul și aparținătorul său oportunitatea unei alimentații enterale<sup>1</sup>.

## Capitolul 4

### TRATAMENTUL MANIFESTĂRILOR NON-MOTORII DIN BOALA PARKINSON

#### INTRODUCERE

Manifestările non-motorii ale bolii Parkinson sunt, pe de o parte, simptomele non-motorii (SNM), iar pe de altă parte, complicațiile non-motorii asociate răspunsului la tratament sau evenimentelor adverse asociate acestuia (fluctuațiile non-motorii).

**Prezența SNM nu indică cu certitudine alegerea unui anumit tip de tratament, dar anumite aspecte pot contraindica alegerea unei anumite opțiuni terapeutice.**

#### 1.1 TRATAMENTUL TULBURĂRILOR NEUROPSIHICE ȘI COGNITIVE

##### ▪ DEPRESIA

Suprapunerea cu simptomele bolii, factorii psihosociali care însoțesc pacienții cu boală cronică degenerativă cu dezvoltarea depresiei în diferite momente evolutive ale BP necesită o evaluare complexă și un plan terapeutic în consecință<sup>3</sup>.

Consilierea psihologică este necesară întotdeauna, dar depinde de anumiți factori, cum ar fi gradul deficitului cognitiv. Poate fi necesar consult psihiatric. Tratamentul antiparkinsonian trebuie optimizat(1).

Recomandări<sup>1</sup>:

	Antidepresive triciclice	Inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (SSRI)	Inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei și noradrenalinei (SNRI)
Atenționări și precauții de administrare	Utilizarea este limitată de riscul efectelor adverse: hipotensiune ortostatică, tulburări psihice (confuzie, halucinații)  Se evită la persoanele cu hipotensiune ortostatică, căderi sau demență.	Pot agrava rareori simptomele motorii.	
Utilizarea nu este recomandată	Selegilina și Rasagilina nu trebuie administrate împreună cu antidepresive, oricare ar fi acestea.		
Utilizarea cu prudență	La persoanele tratate cu entacaponă sau tolcaponă		La persoanele tratate cu entacaponă sau tolcaponă

Antidepresivele triciclice par a fi mai eficiente decât SSRI, dar se pare că sunt mai puțin bine tolerate. Nu există nicio contraindicație cunoscută pentru utilizarea oricărui tip de antidepresiv la persoanele tratate cu amantadină sau AD<sup>1</sup>.

Stimularea magnetică transcraniană repetitivă cu frecvență înaltă (rTMS) a cortexului dorso-lateral prefrontal stâng probabil are efect antidepresiv în BP<sup>19</sup> și poate fi indicată

Apatia este legată de deficite colinergice și dopaminergice, terapia fiind corelată și cu tratamentul disfuncției cognitive<sup>3</sup>.

OPȚIUNI TERAPEUTICE în funcție de tabloul clinic:

- Depresie ușoară-moderată: agoniști dopaminergici, inclusiv rotigotina (de primă intenție), apoi antidepresive triciclice și inhibitori ai recaptării serotoninei.
- Apatie: rotigotină și rivastigmină. Rivastigmina 9,5 mg/zi s-a dovedit a fi la fel de eficientă pentru ameliorarea apatiei clinice la pacienții cu și fără demență<sup>3</sup>.

## ▪ ANXIETATEA

- Consilierea psihologică (demers psihoterapeutic și/sau terapia de grup), tehnici de relaxare, optimizarea tratamentului antiparkinsonian și anxiolitice<sup>1</sup>.
- Se preferă utilizarea benzodiazepinelor cu durată scurtă de acțiune, cum este alprazolamul, și a benzodiazepinelor care sunt mai ușor metabolizate, cum este lorazepamul, cu o durată a tratamentului de până la maximum 12 săptămâni<sup>3</sup>.
- Pentru managementul pe termen lung al anxietății generalizate, se recomandă utilizarea antidepresivelor (sertralină, citalopram)<sup>3</sup>.

## ▪ TULBURĂRILE PSIHOTICE

În primul rând, trebuie excluse alte cauze posibile în afară de: evoluția BP, medicamente antiparkinsoniene și demența<sup>1</sup>:

- Delir secundar altei afecțiuni organice: infecție, deshidratare, tulburări metabolice (hiponatremie)
- Delir secundar altor tratamente medicamentoase cu proprietăți anticolinergice (antispastice, bronhodilatatoare, antitusive, antidepresive imipraminice, antihistaminice H1, antiaritmice, neuroleptice, antiemetice etc.);
- Altă afecțiune mentală concomitentă, cum ar fi depresia.

În al doilea rând, este necesară întreruperea medicației care nu este esențială pentru pacient și care poate contribui la apariția psihozei, cum ar fi: antidepresivele triciclice, benzodiazepinele, anticolinergicele și opioidele<sup>3</sup>.

În al treilea rând, medicația antiparkinsoniană trebuie redusă sau chiar întreruptă progresiv: mai întâi anticolinergicele, apoi IMAO-B, apoi amantadina, apoi AD, apoi ICOMT și în cele din urmă, dacă este necesar, va fi redusă doza de LD<sup>3</sup>.

Dacă nu se obține un răspuns adecvat urmând acești pași, trebuie luată în considerare adăugarea de medicamente antipsihotice, neuroleptice cu/fără inhibitori de acetilcolinesterază<sup>3</sup>.

Clozapina necesită periodic efectuarea unei hemoleucograme, pentru riscul (extrem de mic) de agranulocitoză. Efectuarea unei electrocardiograme este necesară înainte începerii tratamentului<sup>1</sup>.

Quetiapina reprezintă o alternativă, cu efectuarea de EKG înainte de inițiere pentru riscul de alungire a intervalului QT<sup>2</sup>.

Pimavanserin acționează ca un agonist invers al receptorilor 5-HT<sub>2A</sub> fără a avea un efect antidopaminergic<sup>3</sup>.

## ▪ **TULBURĂRILE COMPULSIVE ȘI COMPORTAMENTALE**

1. **Tulburarea de control al impulsurilor- ICD** : comportamente repetitive cu căutare de recompensă (hipomanie, dependență de jocuri de noroc, mâncat compulsiv, cumpărături în exces, hipersexualitate,etc.)

Profilaxia ICD(1):

- evitarea AD la pacienții cu risc crescut
- utilizarea de doze mici de AD (se preferă Rotigotină/Apomorfină dintre AD).

Terapia ICD:

- a. reducerea dozei sau oprirea terapiei cu AD, care poate fi compensată prin creșterea dozelor de levodopa (uneori cu agravarea diskineziei) sau adăugarea ICOMT<sup>3</sup>. Reducerea AD trebuie să fie lentă, pentru a evita apariția sindromului de sevraj (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS). DAWS se manifestă prin: anxietate, atac de panică, depresie, agitație, iritabilitate, insomnie, oboseală, durere<sup>16,17</sup>. Nu există un tratament eficient al DAWS, nu se rezolvă cu o creștere a dozei de levodopa, se poate îmbunătăți în timp sau poate persista și necesită reintroducerea agonistului, deși la o doză minimă<sup>3</sup>.
- b. tratament cu clozapină în doze foarte mici<sup>16,17</sup>.
- c. terapie cognitiv comportamentală<sup>16,17</sup>.
- d. DBS sau administrarea continuă de LCGI sau LECIG, care pot permite întreruperea agonistilor dopaminergici, s-au dovedit a fi eficiente în cazuri specifice<sup>3</sup>.

2. **Punding**, caracterizat de comportament stereotip, lipsit de scop, cu mișcări și acțiuni repetate (manipularea echipamentelor tehnice, colecționarea și sortarea obiectelor, utilizarea internetului în exces, meșteșuguri). Nu duce la plăcere și satisfacție. Se poate asocia cu diskinezii și cu utilizarea de doze de LD peste 800 mg/zi. Terapia implică reducerea dozelor de LD și AD, eventual adăugarea de antipsihotice atipice(clozapina, quetiapina) sau amantadină<sup>16,17</sup>.

3. **Sindromul de dereglare dopaminergică** - reprezintă utilizarea excesivă a medicamentelor dopaminergice, fără legătură cu beneficiul motor obținut. Pacienții au manifestări similare sevrajului la substanțe, solicitând prescrierea unor doze mai mari de medicație dopaminergică. Nu există un tratament specific, dar trebuie luat în considerare faptul că tulburarea a apărut din cauza utilizării excesive de medicație cu eliberare rapidă. Este necesară supervizarea administrării tratamentului și trimiterea la o clinică cu expertiză în tratamentul BP<sup>16,17</sup>.

## ▪ **DISFUNCTIA COGNITIVĂ ÎN BP.**

Evaluarea cu ajutorul MMSE (o scală validată în limba română) /MoCA este recomandată cel puțin o dată pe an, iar pacienții care prezintă și fluctuații motorii asociate disfuncției cognitive necesită evaluare în clinici cu expertiză în tratamentul BP<sup>16,17</sup>.

Recomandări<sup>1,2</sup>:

- tratarea oricărei condiții care poate provoca sau agrava tulburările cognitive, cum ar fi: depresia, o infecție acută, retenția acută de urină
- reducerea sau întreruperea medicamentelor care pot provoca sau agrava tulburările cognitive (medicamente antimuscarinice, tolerodina și oxibutinina, antidepressivele triciclice; antagoniștii receptorilor H2; benzodiazepinele; amantadina; AD)
- optimizarea dozelor de medicamente antiparkinsoniene
- utilizarea unui inhibitor de colinesterază (rivastigmină) pentru tratamentul simptomatic al formelor de demență ușoare până la moderat severe. Prescrierea rivastigminei pentru pacienții în vârstă, deseori politratați, mai ales cu tratamente pentru patologie cardiovasculară și psihotrope, trebuie să țină cont de riscurile interacțiunilor medicamentoase. Se poate folosi, în cazul în care rivastigmina nu este tolerată, și donepezilul sau galantamina.

## 1.2 TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE SOMN

<b>Somnolența diurnă excesivă<sup>(1,3)</sup></b>	
<b>Cauză</b>	<b>Tratament</b>
Medicamente dopaminergice (agoniști dopaminergici > levodopa)	Reducerea dozei, întreruperea sau înlocuirea medicației dopaminergice Favorizarea menținerii activităților fizice menținerea legăturilor sociale, evitarea siestelor lungi.
Medicamente sedative non-dopaminergice (de ex. neuroleptice, antidepresive, hipnotice)	Reducerea dozei sau întreruperea medicamentului sedativ
Calitatea redusă a somnului nocturn cauzată de controlul slab al simptomelor motorii sau senzitive	Intensificarea tratamentului dopaminergic nocturn cu medicamente cu timp de înjumătățire lung (ex. rotigotină sau ropirinol cu eliberare prelungită)
Sindrom depresiv	Antidepresive
Sindromul de apnee obstructivă în somn	CPAP
Hipersomnie centrală	Modafinil (100-400 mg/zi) Metilfenidat (10-30 mg/zi)
<b>Tulburări ale somnului nocturn – insomnie<sup>(1,3)</sup></b>	
<b>Cauză</b>	<b>Tratament</b>
Control slab al simptomelor motorii în timpul nopții (akinezie sau rigiditate nocturnă sau fluctuații și diskinezii)	Intensificarea tratamentului dopaminergic nocturn cu medicamente cu timp de înjumătățire lung. (de ex. rotigotină sau ropirinol cu eliberare prelungită)
Simptome de sensibilitate nocturnă (durere, perioade OFF, sindromul picioarelor neliniștite)	Intensificarea tratamentului dopaminergic nocturn cu medicamente cu timp de înjumătățire lung (de ex. rotigotină sau ropinirol cu eliberare prelungită) sau adaugarea de gabapentin
Disfuncția sistemului vegetativ (nicturie)	Măsuri de igienă (de ex. reducerea ingestiei de lichide pe timpul nopții)
Sindrom anxios-depresiv	Medicamente antidepresive și anxiolitice
Medicamente antiparkinsoniene cu effect stimulant (de. ex. selegilină, amantadină)	Administrarea medicamentului la prima oră a zilei sau oprirea acestuia
Sindrom de apnee obstructivă în somn	CPAP
Tulburări ale ritmului circadian (defazaj anterior)	Melatonină, expunere la lumină solară și activitate fizică după-amiaza

Insomnie centrală	Hipnotice, sedative
	Evitarea dozelor de seară de selegilină (metabolizată la amfetamine), tratamentul tulburărilor anxioase, prescripția de hipnotice cu timp de înjumătățire scurt și durată scurtă de acțiune dacă este necesar
<b>Modificările fazei REM a somnului</b> <sup>(1,3)</sup>	
<b>Cauză</b>	<b>Tratament</b>
Disfuncția zonelor de la nivelul encefalului care reglează somnul REM	Clonazepam (0,25-2 mg/noapte)
	Melatonină (4 mg/noapte) Măsuri de protecție în scopul evitării accidentării în timpul somnului (securizarea mediului din dormitor) Reducerea sau întreruperea antidepressivelor, în special a SSRI.

CPAP: presiune pozitivă continuă în căile respiratorii.

Este recomandată alertarea pacientului cu privire la pericolul de a conduce vehicule sau de a desfășura alte activități riscante până când somnolența diurnă este rezolvată<sup>3</sup>.

### 1.3 TRATAMENTUL TULBURĂRII SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

- **HIPOTENSIUNEA ORTOSTATICĂ** este în general dificil de gestionat și ar putea constitui un criteriu de trimitere a pacienților în centrul specializat în BP.

Hipotensiunea ortostatică - abordare în etape<sup>1</sup>

- Întreruperea medicamentelor antihipertensive sau reducerea dozei;
  - Reducerea dozei pentru medicamentele antiparkinsoniene
  - Recomandarea ca pacientul să își crească aportul alimentar de sare sau de apă, să evite cafeaua pe timpul nopții, să ia gustări frecvente cu conținut redus de glucide și să evite alcoolul;
  - Recomandarea ca pacientul să evite ortostatismul prelungit, să stimuleze mișcarea membrelor inferioare, să ridice la 30 sau 40 grade partea patului unde se poziționează cu capul.
  - Prescrierea ciorapilor compresivi;
  - Învățarea pacientului și aparținătorului cum să se ridice din pat treptat, întorcându-se pe o parte;
  - Tratament cu simpatomimetice (fludrocortizon, midodrină).
  - În caz de hipotensiune ortostatică simptomatică: trimiterea pacientului către o echipă cu experiență în căderi și sincope.
- **TULBURĂRILE DIGESTIVE**
    - Greață<sup>1</sup>

Pentru greața care apare după inițierea tratamentului sau după creșterea dozei unui medicament dopaminergic este recomandată:

- administrarea medicamentelor în timpul mesei
- domperidonă, administrată înaintea medicamentului dopaminergic
- creșterea mai lentă a dozelor de medicație antiparkinsoniană
- schimbarea medicamentului antiparkinsonian.

**Pentru greața și vărsăturile care nu au legătură cu medicamentele:**

- domperidonă (se interzice utilizarea de metoclopramid)

- Constipația<sup>1</sup>

Dacă este posibil, se întrerupe administrarea anticolinergicilor.

Prevenția zilnică:

- Creșterea cantității de fibre din alimentație și a aportului lichidian
- Creșterea efortului fizic, în special a mersului,
- Recurgerea la metode non-medicamentoase: ulei de măsline, alimente bogate în fibre, fructe, suc de portocale rece pe stomacul gol, un pahar cu apă la trezire, supozitoare cu glicerină, apă cu conținut crescut de magneziu
- Utilizarea unui laxativ emolient sau osmotic (Macrogol).
- Clisme la nevoie.

- **TULBURĂRILE MICTIONALE**

Prevenția infecțiilor urinare prin hidratare, igienă locală, tratamentul constipației, prescrierea unor dispozitive absorbante pentru a evita trezirea în timpul nopții pentru a urina.

Se poate lua în considerare un tratament cu anticolinergice. Anticolinergicele pot induce o stare confuzională și pot agrava simptomele demenței<sup>1</sup>.

Trimiterea către un medic urolog în caz de probleme urinare refractare sau persistente: pacienții cu disfuncție a vezicii urinare trebuie să fie evaluați urologic pentru riscul asocierii la pacienții de sex masculin a hiperplaziei benigne de prostată<sup>3</sup>.

La pacienții care prezintă reziduu micțional mai mare de 100 ml se recomandă cateterizarea intermitentă. În cazul hipertoniilor detrusorului fără prezența reziduuului, se pot utiliza anticolinergice<sup>3</sup>.

Antagoniștii  $\alpha_1$  (tamsulosin, doxazosin) relaxează colul vezicii urinare și facilitează urinarea<sup>3</sup>.

Toxina botulinică este considerată tratamentul de elecție la pacienții care nu răspund la tratamente orale<sup>3</sup>.

- **TULBURĂRILE SEXUALE**

- În caz de disfuncție erectilă sau anorgasmie<sup>1,3</sup>:
  - Excluderea comorbidităților de tipul anomaliilor sistemului endocrin (hipotiroidism sau hiperprolactinemie).
  - Excluderea unei depresii subjacente.
  - Eliminarea medicației asociate cu disfuncția erectilă (cum ar fi alfablocantele) sau anorgasmia (SSRI).
  - Consult urologic/sexologic, la nevoie.
  - Tratament cu inhibitori ai fosfodiesterazei 5 (iPDE-5). Sildenafil, vardenafil și tadalafil sunt contraindicați la pacienții cu istoric de hipertensiune arterială.
  - Alte opțiuni de tratament: plasturi transdermici cu testosteron.
- În caz de hipersexualitate<sup>1</sup>:

Eliminarea efectelor adverse ale tratamentului dopaminergic (chiar dacă este prezentă disfuncția erectilă).



### ▪ **SALIVATIA ÎN EXCES(3):**

- oprirea tuturor medicamentelor care pot crește fluxul salivar, cum sunt inhibitorii acetilcolinesterazei sau antipsihoticele
- ajustarea tratamentului dopaminergic.
- tratamentul cu toxină botulinică atât de tip A cât și de tip B, de preferat ghidată ecografic și aplicată la nivelul glandelor parotide este eficient.

### **1.4 TRATAMENTUL SINDROAMELOR ALGICE<sup>1,3</sup>**

- Dacă durerea este asociată fluctuațiilor motorii sau non-motorii, principalul aspect de avut în vedere este optimizarea tratamentului dopaminergic. Rotigotina reduce semnificativ durerea.
- **Durerile distonice se pot ameliora** prin injectarea de toxină botulinică, eventual și prin purtarea de orteze.
- **Durerile neuropate primare sau de tip central- tratamentul durerii neuropate;**
- **Durerile musculo-scheletice:** analgezice uzuale, kinetoterapie.

În plus față de terapiile medicale, se recomandă o abordare multidisciplinară în managementul BP, inclusiv programe personalizate de reabilitare, adaptarea mediului pacientului, sprijin social și psihologic pentru pacienți și îngrijitorii acestora.

Neuroreabilitarea reprezintă o nevoie majoră pentru pacienții cu BP. Dacă este disponibil, acest lucru trebuie efectuat în centre cu expertiză și ar trebui să fie livrat de profesioniști instruiți, inclusiv fizioterapeuți, logopezi, (neuro) psihologi și coordonat de un neurolog.

## **Capitolul 5**

### **MANAGEMENTUL TERAPEUTIC ÎN BOALA PARKINSON TARDIVĂ**

Îngrijirile paliative sunt realizate de o echipă multidisciplinară, cu o abordare globală și personalizată. Acestea au ca obiective<sup>1</sup>:

- Prevenția și ameliorarea durerii și a altor simptome;
- Limitarea apariției complicațiilor.

Pacienții cu BP sunt în faza de îngrijiri paliative atunci când nu mai este posibilă adaptarea tratamentului dopaminergic și nu sunt candidați pentru TAD sau dacă au comorbidități severe (cum ar fi demența gravă, neoplazii în stadii avansate, insuficiențe severe/multiple de organ)<sup>1</sup>.

Îngrijirile paliative trebuie să abordeze durerea, dispneea, anorexia, imobilitatea și constipația, tulburările de deglutiție, leziunile de decubit.

Atunci când medicamentele dopaminergice nu mai sunt eficiente sau când efectele adverse ca halucinațiile nu mai pot fi tolerate, poate fi necesară întreruperea medicației; aceasta ar trebui făcută de către (sau sub îndrumarea unui) medic specialist, cu consimțământul pacientului și al persoanei de suport.

## BIBLIOGRAFIE

1. Haute Autorité de Santé. *Guide parcours de soins maladie de Parkinson*. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. [www.has-sante.fr/jcms/c\\_1242645/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-de-parkinson](http://www.has-sante.fr/jcms/c_1242645/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-de-parkinson)
2. Societatea de neurologie din România - *Ghid de diagnostic și tratament în boala Parkinson 2009*: <https://old.ms.ro/index.php?pag=181&pg=4>
3. Sociedad Española de Neurología – *Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson (2019)* <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson>
4. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, et al. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2021;97(20):942-957. doi:10.1212/WNL.00000000000012868
5. Höglinger G., Trenkwalder C., et al. Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023, in: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, <https://dgn.org/leitlinie/parkinson-krankheit>
6. Deuschl, G., Antonini, A., Costa, J., et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. *Mov Disord*. 2022, 37: 1360-1374. <https://doi.org/10.1002/mds.29066>
7. Rezumatul caracteristicilor produsului Apomorfină 10 mg/ml soluție injectabilă în pen multidoză [https://www.anm.ro/ / RCP/RCP\\_12113\\_28.06.19.pdf](https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_12113_28.06.19.pdf)
8. *Treatment with apomorphine in patients with Parkinson's disease*. A Scandinavian Movement Disorder Society, ScandModis, consensus document April 2021 <https://www.swemodis.se/wp-content/uploads/2021/04/Apomorphine-Konsensus-Scandmodis-2021.pdf>
9. Rodríguez-Sanz, A., Peña-Llamas, E., Alonso-Canovas, A., et al. Clinical experience in the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. Delphi Consensus from a Group of Movement Disorders Experts. *Rev Neurol* 2020; 71 (11): 407-420 <https://neurologia.com/articulo/2020088>
10. Rezumatul caracteristicilor produsului Apomorfină 5 mg/ml soluție perfuzabilă în cartuș [https://www.anm.ro/ / RCP/RCP\\_13420\\_27.08.20.pdf](https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_13420_27.08.20.pdf)
11. Rezumatul caracteristicilor produsului Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml gel intestinal [https://www.anm.ro/ / RCP/RCP\\_12111\\_28.06.19.pdf](https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_12111_28.06.19.pdf)
12. *Treatment with levodopa infusions in patients with Parkinson's disease*. A Scandinavian Movement Disorder Society, ScandModis, consensus document August 2021 <https://www.swemodis.se/wp-content/uploads/2021/08/Levodopa-Infusion-Konsensus-ScandMODIS-Aug-2021.pdf>
13. Rezumatul caracteristicilor produsului Lecigon 20 mg/5 mg/20 mg/ml gel intestinal [https://www.anm.ro/ / RCP/RCP\\_15254\\_19.12.23.pdf](https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_15254_19.12.23.pdf)
14. Nyholm D, Jost WH. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: real-world experience and practical guidance. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864221108018. doi:10.1177/17562864221108018
15. Rezumatul caracteristicilor produsului Produodopa240 mg/ml +12 mg/ml solutie perfuzabila [https://www.anm.ro/ / RCP/RCP\\_14682\\_30.09.22.pdf](https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_14682_30.09.22.pdf)
16. Swedish Movement Disorder Society - SWEMODIS (2019) [https://www.swemodis.se/wp-content/uploads/2009/10/Swemodis-Riktlinjer-for-utredning-och-behandling-av-Parkinsons-sjukdom-version\\_8\\_A4.pdf](https://www.swemodis.se/wp-content/uploads/2009/10/Swemodis-Riktlinjer-for-utredning-och-behandling-av-Parkinsons-sjukdom-version_8_A4.pdf)
17. Fung V. et al, Continuous subcutaneous Foslevodopa/Foscarbidopa infusion for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's Disease: Considerations for initiation and maintenance . *Clinical Parkinsonism & Related Disorders* 10 (2024) 100239;
18. Aldred J et al. Continuous Subcutaneous Foslevodopa/Foscarbidopa in Parkinson's Disease: Safety and Efficacy Results From a 12-Month, Single-Arm, Open-Label, Phase 3 Study, *Neurol Ther* 2023 <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00533-1>
19. Lefaucheur JP et al. Evidence based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS): An update(2014-2018). *Clinical Neurophysiology* 2020; 131:474-528 <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>