



Daniela Reisz

EVALUAREA CLINICO-FUNCȚIONALĂ, PRINCIPII DE TRATAMENT ȘI RECUPERARE NEUROLOGICĂ ÎN BOLILE NEURODEGENERATIVE

Curs pentru studenții de la masteratul de
Recuperare în boli neurologice

105.0mm

Editura „Victor Babeș”

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

www.umft.ro/editura

Director general: Prof. univ. dr. SORIN URSONIU

Colecția: MANUALE

Coordonatori colecție: Prof. univ. dr. CODRUȚA ȘOICA

Prof. univ. dr. DANIEL LIGHEZAN

Referent științific: Prof. univ. dr. BOGDAN TIMAR

© 2024 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-368-0

Imaginea copertei Daniela Alexandru Reisz

Concepție grafică Daniela Alexandru Reisz

Șef Lucr. Dr. Daniela Reisz

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara

<https://www.medicina-capului.ro/>

Pentru studenții mei, cărora le mulțumesc pentru efortul pe care îl fac zi de zi pentru a fi la nivelul exigențelor lor.

CUPRINS

CAPITOLUL 1 - BOALA PARKINSON	7
Boala Parkinson: Etiopatogenia și fiziopatologia bolii	7
Boala Parkinson - generalități	7
Etiologie și factori de risc	8
Fiziopatologie	13
Boala Parkinson: Evaluarea clinică și stabilirea diagnosticului	17
Evaluarea clinică	17
Diagnostic clinic	21
Diagnostic paraclinic	23
Diagnostic pozitiv	25
Diagnostic diferențial	26
Stadializarea bolii Parkinson	27
Prognostic	30
Boala Parkinson: Simptomele motorii și non-motorii	31
Semnele motorii	31
Semnele și complicațiile non-motorii	35
Stadiul I Braak	36
Stadiul II Braak	37
Stadii III, IV, și V Braak	40
Semne non-motorii legate de utilizarea medicației	41
Sindroame parkinsoniene și sindroame Parkinson plus	43
Sindroame parkinsoniene	43
Sindroame Parkinson Plus	45
Boala Parkinson: Tratamentul medicamentos și intervențional	50
Tratamentul medicamentos	50
Levodopa (L-Dopa)	51
Inhibitori de monoamino-oxidază de tip B	56
Agoniștii dopaminergici	56
Amantadina	57
Anticolinergice	57
Tratament intervențional în boala Parkinson	58
DBS	58
Pompa cu DuoDopa	58
Pompa cu Lecigon	59
Pompa cu Pro-Duodopa	59
Pompa cu Apomorfină	60
Stimularea vagală transauriculară	60
Terapii modificatoare de boală	60
Tratament simptomatic	61
Boala Parkinson: Neuroreabilitarea și recomandări de abordare terapeutică	62
Educația	62
Exercițiile	65
Terapia ocupațională	67
Alimentația	68
Grupurile de sprijin	70
Terapia fizică și a vorbirii	70

CAPITOLUL 2: SCLEROZA MULTIPLĂ	71
Scleroza multiplă: Etiologie, epidemiologie, aspecte morfologice și efectele fiziologice ale demielinizării.....	71
Generalități	71
Epidemiologie.....	73
Etiologie și factori de risc.....	75
Fiziopatologie	76
Morfofpatologie	78
Scleroza multiplă: diagnostic clinic, forme de debut, forme clinico-evolutive ale sclerozei multiple, diagnostic paraclinic, diagnostic diferențial, evoluție și prognostic	81
Diagnostic clinic	81
Forme de debut ale sclerozei multiple.....	82
Forme clinico-evolutive de scleroză multiplă	84
Diagnosticul paraclinic.....	86
Rezonanța magnetică nucleară (RMN)	86
Puncția Lombară: Benzile oligoclonale – Oligoclonal Bands (OCB).....	89
Dozarea de Neurofilamente (NFL).....	89
Analize de laborator.....	90
Potențiale evocate vizuale și auditive	90
Criteriile McDonald pentru diagnosticul sclerozei multiple	90
Diagnosticul diferențial	91
Prognostic.....	92
Sistem funcțional.....	94
Scleroza multiplă: tratament și măsuri de recuperare	97
Tratament în scleroza multiplă.....	97
Principii generale.....	97
Tratament medical	97
DMT de prima linie	99
DMT utilizată pentru SM activă și foarte activă	100
Terapii de reconstituire imună.....	100
Terapiile continue.....	101
Tratament de recuperare în scleroza multiplă	102
Obiectivele, grupul țintă și condițiile necesare pentru recuperare în scleroza multiplă	104
Membrii echipei de recuperare și rolurile lor.....	106
Abordarea unor simptome specifice sclerozei multiple.....	108
Oboseala	108
Tulburările de echilibru	110
Strategii de antrenament senzorial.....	111
Tonusul muscular	112
Forța musculară.....	114
Coordonarea.....	116
CAPITOLUL 3: SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ.....	119
Scleroza Laterală Amiotrofică (SLA): Fiziopatologie, diagnostic clinic și tratament.....	119
Epidemiologie.....	119
Etiopatogenie.....	120
Clinic.....	121
Diagnostic.....	122
Forme clinice	123
Diagnostic diferențial	123
Tratament	124
Evoluție și prognostic.....	128

CAPITOLUL 4: DISTONII	129
Distonii Diagnostic și clasificarea distoniilor primare și a sindroamelor distonie plus.....	129
Clasificarea distoniilor	130
Trăsăturile clinice ale distoniei	131
Distonii focale.....	133
Genetică.....	134
Testele neurofiziologice și explorările imagistice	134
Tratamentul distoniilor primare și a sindroamelor distonie plus	135
Terapie fizică și recuperare.....	137

CAPITOLUL 1 - BOALA PARKINSON

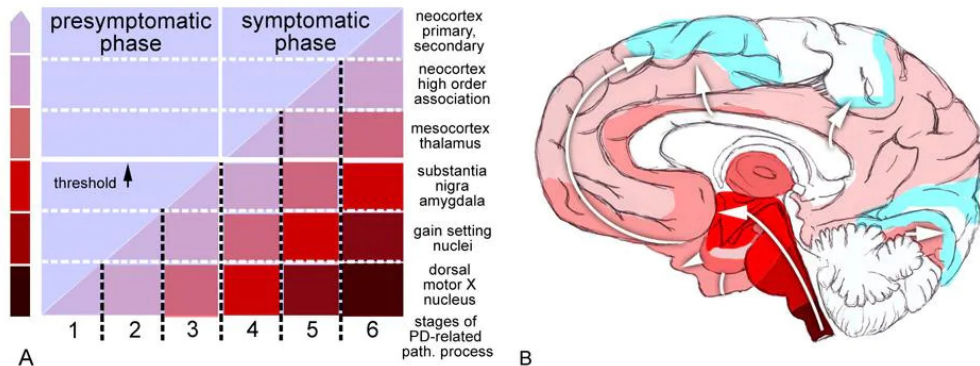
Boala Parkinson: Etiopatogenia și fiziopatologia bolii

Boala Parkinson - generalități

Boala Parkinson este cea de a doua boală neurodegenerativă ca frecvență după boala Alzheimer. Ea afectează aproximativ 1% din populația cu vârstă peste 60 ani. Boala Parkinson este o boală a adultului vârstnic, cu un debut mediu la vârsta de 65 de ani. Nu sunt excluse formele precoce sau tardive de boală (limite orientative 35-80 ani). Boala Parkinson a fost descrisă prima dată de către James Parkinson în lucrarea „Shaking Palsy” (Paralizia agitans), în anul 1817. Paralizia agitans așa cum a fost ea tradusă în română își primește numele de boală Parkinson în 1888 când Charcot constată prezența acestei boli în toate orașele europene. Descrierea făcută de James Parkinson în urmă cu două secole rămâne surprinzător de acurată și în ziua de azi. Semnele esențiale ale bolii, tremor, rigiditate, bradikinezie sunt aceleași ca în vechea descriere, cu mica deosebire că în ultimele decade s-a adăugat și un al patrulea semn cardinal al bolii și anume instabilitatea posturală.

În 1919, în teza sa de doctorat, Tretiakov descrie aspectul morfopatologic caracteristic bolii, paloarea (decolorarea) substanței negre și face conexiunea cu formațiunile descrise în 1910 de către Fritz Heinrich Lewy pe care le numește corpii Lewy. Cele mai importante caracteristici morfopatologice ale bolii Parkinson sunt pierderea neuronilor pigmentați dopaminergici din substanția nigra pars compacta (SNc), prezența corpilor Lewy și a neuritelor Lewy în celulele afectate. Pierderea neuronilor dopaminergici se produce mai ales în porțiunea ventrală a substanția nigra (SN). Când apar primele semne de boală Parkinson, aproximativ 60-80% din neuronii dopaminergici sunt distruși. Există și persoane nediagnosticate cu boala Parkinson care au la examenul morfopatologic postmortem corpi Lewy. Este posibil ca aceste cazuri să reprezinte o etapă prodromală a bolii Parkinson. Incidența corpilor Lewy crește cu vârsta. Corpii Lewy nu sunt specifici bolii Parkinson, pot fi găsiți și în anumite cazuri de Parkinson atipic, boala Hallervorden-Spatz sau alte boli. Componenta majoră a corpilor Lewy și a neuritelor Lewy este reprezentată de o alpha-synucleină agregată anormal. Disfuncția alpha-synucleinei pare a juca un rol central în patogeneza bolii Parkinson. Alpha-synucleina este o proteină cu 140 amino-acizi care este

neplicaturată la un pH neutru. Când este legată de membrane sau de vezicule cu fosfolipide ia o structură alpha-helică. În anumite condiții, alpha-synucleina se agregă în oligomeri care se convertesc treptat în structuri fibrilare ce formează corpi Lewy și neuritele din boala Parkinson. Se pare că oligomeri intermediari solubili sunt toxici pentru neuron.



1

H. Braak consideră că depozitele de Alfa synucleină apar inițial în plexurile mienterice din tubul digestiv, respectiv în pata galbenă din mucoasa nazală și bulbul olfactiv. Odată ce procesul de plicaturare anormală a Alfa synucleinei este inițiat, se propagă din aproape în aproape printr-un proces asemănător bolilor prionice, în care proteinele plicaturate anormal servesc de model altor molecule proteice. Astfel, procesul evoluează ascendent și cuprinde nucleul dorsal al vagului, apoi structuri din trunchiul cerebral și doar în etapa a treia afectează substanța neagră din pedunculii cerebrali, urmând amigdala, mezocortexul și neocortexul. Aceasta evoluție explică multitudinea de semne motorii și non motorii din boala Parkinson.

Etiologie și factori de risc

Etiologia bolii Parkinson este complexă și include o varietate mare de agenți cauzali care acționează independent sau în combinație pentru a determina boala Parkinson idiopatică. Prima ipoteză sugerează că există substanțe toxice provenite din mediu și substanțe toxice produse în creier care contribuie la apariția bolii Parkinson.

¹ Stadiile de încărcare cu Alpha- synucleina a neuronilor în diverse structuri. Adaptat după Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell Tissue Res. 2004 Oct;318(1):121-34.

Factori genetici. Dintre factorii etiologici, cei genetici oferă o privire în profunzimea mecanismelor care stau la originea bolii. Aproximativ 5 - 10% din cazurile de boală Parkinson sunt cauzate de modificări ale genelor transmise autozomal dominant sau autozomal recesiv. Parkin 1, Parkin 2 sunt unele dintre primele gene descrise cu rol în producerea bolii Parkinson. Alterarea genelor responsabile de boala Parkinson produc o boală cu debut precoce și anumite caracteristici particulare. Genele implicate în generarea sindromului parkinsonian sunt gene care codează alfa synucleina și ubiquitina. Alfa synucleina și ubiquitina sunt proteine identificate în compoziția corpilor Lewy. Genele anormale generează proteine cu configurație alosterică diferită față de configurația proteinelor obișnuite, ceea ce face ca proprietățile alfa synucleinei și a ubiquitinei să difere de normal. Alfa synucleina și ubiquitina modificate, au proprietăți și solubilitate diferită prin urmare, procesul de clearing este mai dificil și se acumulează intracelular formând agregate observabile la microscopul optic ca și corpi Lewy. Corpii Lewy pot fi prezenți și în alte structuri în afara substanței negre pars compacta. Distribuția diferită a corpilor Lewy în diverși neuroni și prezența concomitentă a altor markeri morfopatologici (încurcături neurofibrilare sau depozite de beta amiloid – caracteristice bolii Alzheimer) determină boli cu caracteristici clinice distincte de boala Parkinson, dar care cuprind și elemente parkinsoniene. Aceste boli (synucleinopatii) sunt incluse în categoria largă de Parkinson Plus.

O clasă largă de boli neurodegenerative caracterizate prin sindrom parkinsonian și disfuncție cognitivă/ demență sunt date de alterări ale proteinei tau; din această cauză ele se numesc Tau-opatii. Tau- opatiile au pe lângă depunerile de proteină tau și ghemuri/încurcături neurofibrilare (neurofibrillary tangles: NFT). În general, boala Parkinson a fost considerată o synucleinopatie dar sunt dovezi că și în parkinsonul idiopatic circa 50% din pacienți au și alterarea proteinelor Tau și au încurcături neurofibrile (NFT) asemănătoare Tau-opatiilor. (Zhang și alții, 2018) Lista genelor care produc boală Parkinson se lărgeste pe zi ce trece prin identificarea lor treptată și ajută la explicarea varietății clinice a bolii Parkinson cu caracter familial și debutul precoce al unor forme de boală. Spre exemplu gena LRRK2 determină o boală Parkinson clinic identică cu boala Parkinson clasică dar fără corpi Lewy la examenul morfopatologic.

Factori toxici. MPTP oferă câteva indicii legate de patogeneza bolii Parkinson. În 1982, șapte tineri au dezvoltat un parkinsonism sever și ireversibil la scurt timp după ce și-au injectat o nouă heroină sintetică. Analizele au arătat că această heroină sintetică conține în 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), o neurotoxină puternică care

afectează neuronii din substanța neagră (Nonnekes, și alții 2018). MPTP rezultă din sinteza ilicită a unui narcotic asemănător meperidinei. Deși foarte asemănător bolii Parkinson, sindromul rezultat din intoxicația MPTP diferă de boala naturală. În Parkinsonismul determinat de MPTP nu se întâlnesc corpii Lewy. Tremorul de repaus, una din caracteristicile clinice proeminente ale bolii Parkinson, este arareori observat în parkinsonismul indus de MPTP. Neurodegenerarea neuronilor nigrali și manifestările clinice ale bolii Parkinson sunt progresive. În contrast, parkinsonul indus de expunerea la MPTP se instalează acut. În boala Parkinson celulele colinergice din substanția innominată au corpi Lewy și degenerază progresiv, pe când în Parkinsonul MPTP nu există aceste modificări. Vulnerabilitatea neuronilor dopaminergici nigrostriatali la MPTP și asemănarea sindromului clinic rezultat cu boala Parkinson au refocusat atenția asupra factorilor etiologici care contribuie la boala Parkinson. S-au enunțat trei ipoteze. Prima ipoteză sugerează că există una sau mai multe substanțe toxice provenite din mediu sau produse de către creierul unor persoane predispuse. Componenta genetică determină sensibilitatea acestor indivizi la anumite toxine. Iar a treia ipoteză se referă la stresul oxidativ care participă la degenerarea celulară.

În anumite țări, boala Parkinson este mai frecventă în mediul rural și a fost pusă în legătură cu utilizarea pesticidelor. Mai multe studii au documentat incidența crescută a Parkinsonului în ariile cu utilizare importantă de pesticide. Utilizarea frecventă a pesticidelor în gospodăria, expunerea ambientală rezidențială la pesticide, și expunerea profesională la pesticide se asociază cu o creștere a riscului de boală Parkinson între 46 -și 68 %. Cei care au folosit ocupațional pesticide, fungicide, insecticide și erbicide au un risc de 29 până la 89% mai mare decât cei care nu au folosit niciodată. Riscul cel mai mare de a face boală Parkinson este legat de folosirea carbamaților (OR=5,55). Pentru organoclorurate (OR=2,32) și organofosforice (OR=2,03) riscul se dublează (Naraya, și alții 2017).

Un studiu recent a reușit să identifice o legătură între tratamentul cu medicamente antiepileptice și boala Parkinson. Riscul relativ de a fi diagnosticat cu boala Parkinson după tratamentul cronic cu medicație anticrize este mai mare de 1,8 față de cei netratați. Cel mai mare risc este notat la valproatul de sodiu RR=3,82, apoi la levetiracetam RR=3,03, la lamotrigina RR=2,83, iar la carbamazepină RR este de 1,43. (Belete, și alții 2022).

O corelație inversă între Parkinson și fumat a fost documentată în mai multe studii. Pacienții parkinsonieni sunt în general nefumători. Riscul de a face boala Parkinson este cu circa 60% mai mic la persoanele fumătoare (RR=0,42) (Mappin-Kasirer, și alții 2020). Efectul

protector al fumatului față de boala Parkinson poate fi explicat prin nicotină și efectele ei neuroprotective. În plus, nicotina crește eliberarea între dopamină. Este posibil ca în acest proces se intervină și alte componente asociate fumatului. Chiar dacă fumatul pare a fi protector pentru boala Parkinson nu poate fi folosit ca metodă de prevenție deoarece riscurile cardiovasculare și pulmonare asociate fumatului sunt mult grave. Consumul de cafeină/cafea, de asemenea protejează împotriva bolii Parkinson. Se estimează o reducere cu 30% a riscului la cei care consumă cafea față de cei care nu consumă cafea. (Martyn și Gale 2003)

Structura de personalitate. Mai multe studii au sugerat că pacienții cu boala Parkinson au anumite trăsături de personalitate care îi fac inflexibili, precauți, și prea puțin curioși de noutăți. Aceste trăsături de personalitate care preced cu mult timp boala Parkinson ar putea fi și la baza consumului mai redus de cafea și tutun.

Infecțiile. La persoanele care au suferit de encefalită letargică sau encefalita von Economo, după ani de zile de la boala inițială a apărut un sindrom parkinsonian caracterizat prin importante tulburări vegetative, tremor și crize oculogire. Acest parkinsonism infecțios a diminuat ca frecvență deoarece nu au mai existat epidemii de encefalite von Economo. Sporadic, apare câte un sindrom parkinsonian după alte infecții virale. Câteva studii au sugerat că infecția cu citomegalovirus sau Epstein-Barr virus au rol în apariția bolii Parkinson, fie ca trigger sau sunt chiar cauza debutului bolii Parkinson.

A altă ipoteză sugerează că **stresul oxidativ** joacă un rol pivotal în moartea celulelor dopaminergice. Stresul oxidativ este o situație în care radicali liberi reactivi derivați de oxigen sunt factorul principal care duce la degenerarea celulară. Catabolismul dopaminei, prin deaminare enzimatică și autooxidare generează radicali superoxidici și hidroxil care pot amplifica ciclul de distrucție celulară. Normal, peroxidul de hidrogen este eliminat rapid de către glutatone, dar dacă peroxidul de hidrogen persistă, se formează radicali reactivi de hidroxil care reacționează cu lipidele din membrana celulară, o oxidează și o lezează. Disfuncția mitocondrială din boala Parkinson poate genera radicali superoxidici care determină distrucția celulară. Modificarea raportului $Fe^{2+} : Fe^{3+}$ de la 2:1 în substanța neagră normală la 1:2 în boala Parkinson poate genera radicali hidroxil din peroxidul de hidrogen printr-o reacție dependentă de fier.

A treia ipoteză sugerează o asociere între stresul oxidativ și alte procese care generează radicali liberi precum **căile excitatorii și imune**. Sunt discutate mecanisme imune care duc

la microglioza și la eliberarea speciilor citotoxice (Meltzer și Deutch 1999). Microglioza este prezentă mai ales în partea ventrală a substanței negre pars compacta, aria cea mai afectată de procesul degenerativ din boală. S-a arătat că microglia reactivă poate media distrucție celulară secundară prin eliberarea de specii citotoxice precum radicali hidroxil, radicali super oxidici, monoxid de azot (NO) și glutamat. În plus concentrațiile crescute de interleukina - 6 în LCR-ul pacienților noi confirmă intervenția unui proces mediat imun. (Sian, și alții 1999)

Factori de risc: Alți factori de risc potențiali sunt istoric de boală Parkinson sau tremor în familie, traumatism cranio cerebral, statutul de nefumător, alte traumatisme, munca în exces, personalitatea rigidă, anhedonia, tulburările emoționale, expunerea la frig. Există o asocieră a bolii Parkinson cu consumul de alcool, colesterolul crescut, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat tip 2, osteoartrite și boala inflamatorie intestinală (Schrag, și alții 2022). Riscul de a face boala Parkinson la pacienții diabetici este mai mare cu circa 30%. Există de asemenea o asocieră cu schizofrenia, tulburarea bipolară, epilepsia, și migrena. Asocieră cu schizofrenia este evidentă chiar dacă se exclude Parkinsonismul medicamentos. În timp sau observat o asocieră frecventă între boala Parkinson și melanomul malign. Inițial asocieră a fost pusă pe seama tratamentului bolii dar această ipoteză nu s-a verificat.

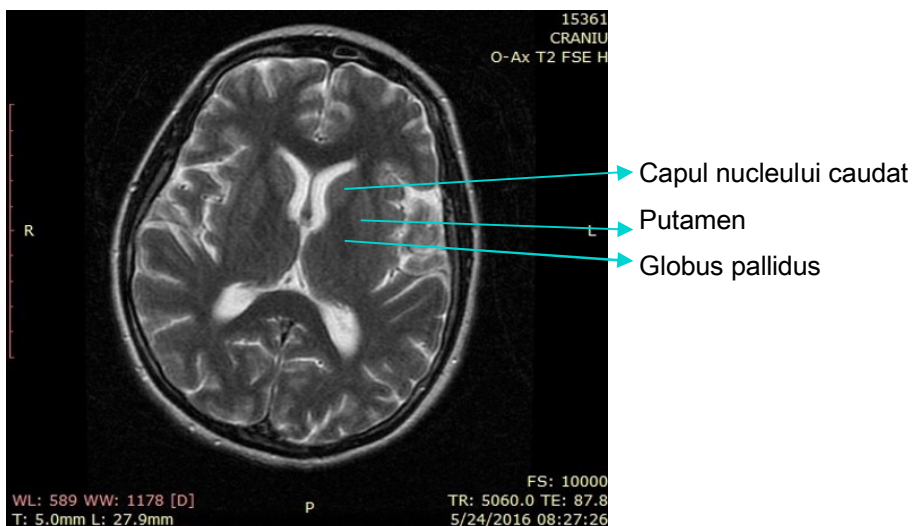
Traumatismele craniocerebrale repetate determină o suferință cerebrală care se amplifică în timp și duce la apariția unui sindrom parkinsonian însoțit de disfuncție cognitivă. Această entitate se numește Dementia pugilistica. În timpul traumatismelor craniocerebrale se produc microleziuni vasculare și axonale care se amplifică în timp prin asocieră unor fenomene inflamator-imune.

Prevalența disfuncției olfactive, disfagia, sialoreea, micțiunile imperioase, constipația, uitarea, apatia, anxietatea și depresia sunt mult mai frecvente în boala Parkinson precoce decât la pacienții neparkinsonieni și pot fi considerați factori de risc pentru boala Parkinson. Disfuncția sexuală este de 12,4 mai frecventă la pacienții care au boala Parkinson decât la cei neparkinsonieni (Paracha, și alții 2022). În ceea ce privește disfuncția sexuală se constată o barieră psihologică în a raporta această problemă și a solicita ajutor din partea cadrelor medicale. Întrebările referitoare la acest aspect trebuie puse cu tact dar trebuie să includă informații despre impotență, absența ejaculării, disfuncția erectilă, vaginita atrofică, sau lipsa orgasmului.

Fiziopatologie

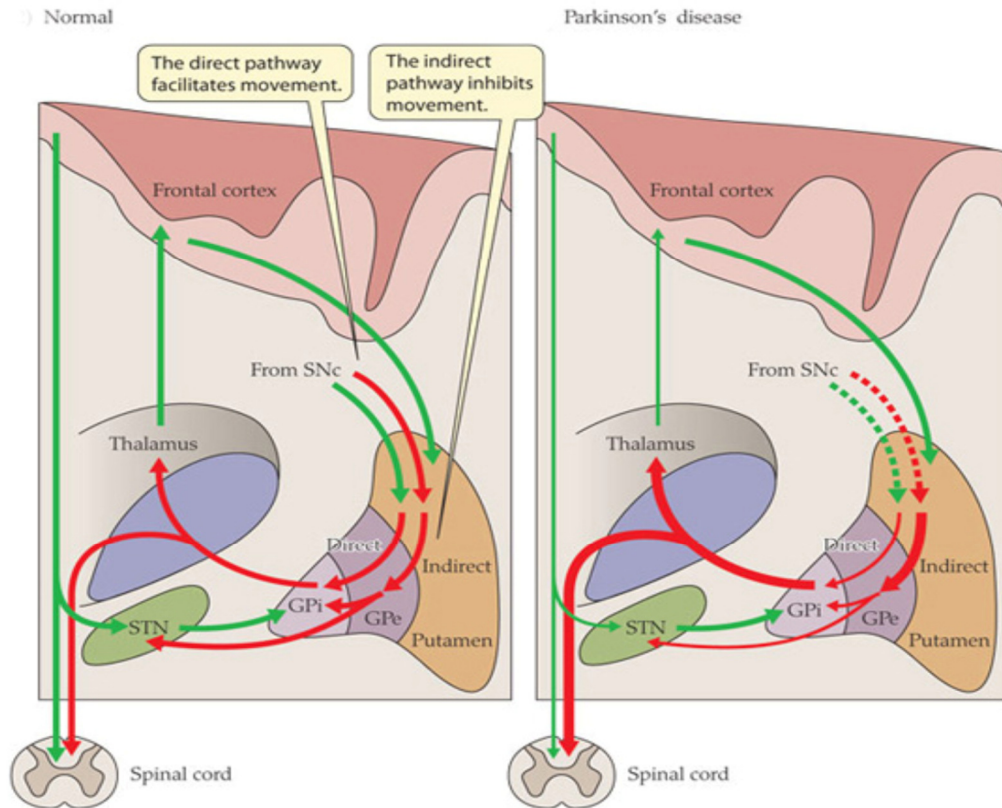
Boala Parkinson este în primul rând o boală a nucleilor bazali. Nucleii bazali sunt un grup de nuclei situați la baza creierului. Striatul este compus din nucleul caudat și putamen și este cel mai mare complex nuclear de la nivelul nucleilor bazali. Substanța neagră este un cluster de neuroni pigmențați din pedunculi cerebrali care au două părți, pars reticulata și pars compacta. Celulele din pars compacta conțin melanină (substanția nigra) și sintetizează dopamine (DA). Se proiectează pe nucleul caudat și putamen. Nucleul caudat și putamenul aparțin neostriatului sau striatului (denumirea scurtă).

Paleostriatul este compus din Globus pallidus. Globus pallidus are o acțiune inhibitorie care contrabalansează acțiunea excitatorie a cerebelului. Cele două structuri cooperează armonios pentru a produce mișcări controlate și armonioase. Dezechilibrul dintre activitatea celor două structuri duce la tresăriri, tremor și tulburări de mișcare. Globus pallidus primește impulsuri inhibitorii (GABA-ergice) de la nucleul caudat și putamen prin fasciculus striato-pallido-nigral. Și proiectează inhibitor pe nucleul ventral talamic, care la rândul lui acționează excitator asupra cortexului. Efectul inhibitor asupra talamusului parcurge o cale directă și o cale indirectă. Simplificând, leziunile neostriatului produc mișcări involuntare (exces de mișcare) iar leziunile paleostriatului produc diminuarea mișcărilor (akinezie).



Semnalele de la cortexul cerebral sunt procesate prin circuitele motorii ganglio - talamo - corticale și se reîntorc în aceeași arie pentru a conferi feedback. Striatum-ul primește informații excitatorii de la cortexul cerebral și informații inhibitorii și excitatorii de la celulele

dopaminergice din substanța neagră pars compacta (SNc). Aceste imputuri corticale și nigrale sunt receptate de către neuroni care proiectează direct în segmentul intern al globus pallidus (GPi), partea cea mai importantă, și aceia care proiectează indirect pe segmentul extern al globus pallidus (GPe) prin nucleul sub talamic (STN).



2

Semnale rezultate ale circuitului motor trec prin segmentului intern al lui Globus pallidus (GPi) și substanței negre pars reticulata (SNr). Acest semnal este inhibitor și este destinat căii talamo-corticale pentru a suprima mișcarea. În circuitele nucleilor bazali se creează astfel două căi:

- Calea directă care pleacă din striat și inhibă direct GPi și SNr; neuronii striatali conțin receptori D1 se proiectează direct pe GPi/SNr.

² Semnale excitatorii (verde) și inhibitorii (roșii) în ganglionii bazali, într-un creier normal și într-un creier cu boală Parkinson. Sursa: <https://scienceofparkinsons.com/tag/indirect-pathway/>

- Calea indirectă conține conexiuni între striat și segmentul extern al globus pallidus (GPe) și între GPe și nucleul subtalamic (STN); neuronii striatali cu receptori D2 sunt parte a căii indirecte și se proiectează pe GPe. STN exercită o influență excitatorie asupra GPi și SNr (Ropper, și alții 2017).

GPI/SNr trimite semnale inhibitorii nucleului ventral lateral talamic (VL). Dopamina este eliberată din neuronii nigrostriatți pentru a activa calea directă și a inhiba calea indirectă. În boala Parkinson scăderea dopaminei striatale determină creșterea efectului inhibitor de la GPI/SNr pe ambele căi directe și indirectă.

Creșterea inhibiției căii talamo corticale suprimă mișcarea. Prin calea directă, scăderea stimulării dopaminei striatale determină scăderea inhibiției GPI/SNr. Pe calea indirectă, scăderea inhibiției dopaminei determină creșterea inhibiției GPe, rezultând dezinhibiția STN. Creșterea efectului STN determină creșterea efectului inhibitor al GPI/SNr asupra talamusului. (1)

În ultimii ani s-au identificat multiple aspecte clinice noi ale bolii Parkinson cu diverse substraturi genetice și etiologice. Simptomele suplimentare, bogăția de semne neuropsihice și aspectele particulare fac ca boala Parkinson să fie considerată mai degrabă un conglomerat de mai multe boli. Încă folosim termenul de boală Parkinson pentru a cuprinde sub aceeași umbrelă toate aceste sub entități deși genetica ne demonstrează contrariul.

Prin urmare, boala Parkinson este o entitate clinică caracterizată prin cele patru semne motorii cardinale (tremor, rigiditate, bradikinezie și instabilitate posturală) la care se adaugă criteriul morfopatologic de degenerare a celulelor dopaminergice din substanța neagră și prezența corpiilor Lewy în celulele restante.

Bibliografie

1. Hauser, R A, S R Benbadis, T A Lyons, T A Mc Clain, and R Pahwa. 2022. "Medscape." Parkinson Disease. ian 1. <https://emedicine.medscape.com/article/1831191-overview#a4>. n.d.
2. Nonnekes, J, B. Post, J. W. Tetrud, J. W. Langston, and B. R. Bloem. 2018. "MPTP-induced parkinsonism: an historical case series." *The Lancet Neurology* doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30072-3 .
3. Narayana, S, Z Liwa, J M Bronstein, and B Ritzab. 2017. "Occupational pesticide use and Parkinson's disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) study." *Environment International* 10.1016/j.envint.2017.04.010 .

4. Belete, Daniel, Benjamin M Jacobs, Cristina Simonet, J Bestwick, Sheena Waters, Ch Marshall, and Ruth Dob. 2022. "Association Between Antiepileptic Drugs and Incident Parkinson Disease in the UK Biobank." *JAMA Neurol* 10.1001/jamaneurol.2022.4699.
5. Mappin-Kasirer, B, H. Pan, S. Lewington, J. Kizz, R. Gray, R Clarke, and R Peto. 2020. "Tobacco smoking and the risk of Parkinson disease." *Neurology* 10.1212/WNL.0000000000009437.
6. Martyn, C., and C. Gale. 2003. "Tobacco, coffee, and Parkinson's disease." *BMJ* 10.1136/bmj.326.7389.561.
7. Meltzer, Herbert Y, and Ariel Y Deutch. 1999. "Clinical Aspects of Scizofrenia." In *Basic Neurochemistry: molecular, Cellular and Medical Aspects*, by GJ Siegel, BW Agranoff and RW Albers. Philadelphia: Lippincott-Raven.
8. Sian, J, MBH Youdim, P Riederer, and M Gerlach. 1999. "MPTP-Induced Parkinsonian Syndrome." In *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects.*, by G. J. Siegel, B. W. Agranoff and R. W. Albers. Philadelphia: Lippincott-Raven.
9. Paracha, M, K Herbst, K Kiebertz, and C S Venuto. 2022. "Prevalence and Incidence of Nonmotor Symptoms in Individuals with and Without Parkinson's Disease." *Movement Disorders. Clinical Practice* 10.1002/mdc3.13533.
10. Ropper, Allan H, Martin A Samuels, and P Joshua Klein. 2017. *Adams&Victor Principiile și practica neurologiei clinice*. Editura Medicală Callisto.
11. Schrag, A., J. Bohlken, L. Dammertz, S. Teipel, W. Hermann, M. K. Akmatov, J. Batzing, and J Holstiege. 2022. "Widening the Spectrum of Risk Factors, Comorbidities, and Prodromal Features of Parkinson Disease." *JAMA Neurology* 10.1001/jamaneurol.2022.3902.
12. Simu, Mihaela. 2007. *Neurology course*. Timișoara: Editura Mirton.
13. Suwijn, S R, C JM van Boheemen, R J de Haan, G Tissing, J Booi, and R MA de Bie. 2015. "The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: a systematic review." *EJNMMI Research* volume 5, 3 17: <https://doi.org/10.1186/s13550-015-0087-1>.
14. Li, Tianbai, and Wiedong Lee. 2020. "Biomarkers for Parkinson's Disease: How Good Are They?" *Neurosci Bull* 10.1007/s12264-019-00433-1.
15. Zhang, X., Gao, F., Wang, D., Li, C., Fu, Y., He, W., & Zhang, J. (2018). Tau Pathology in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00809>

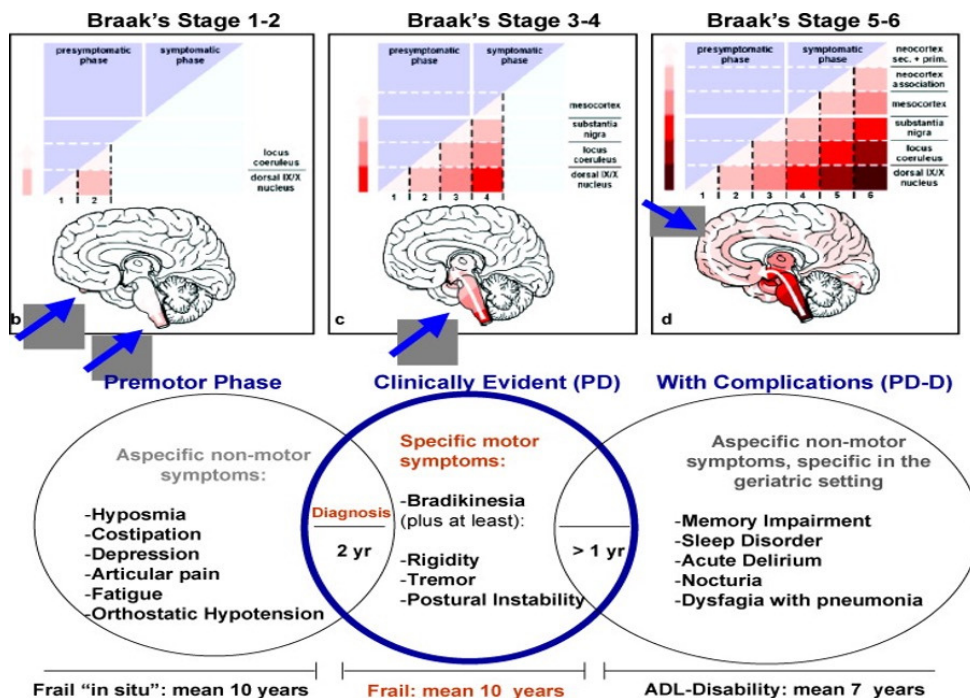
Boala Parkinson: Evaluarea clinică și stabilirea diagnosticului

Evaluarea clinică

Diagnosticul de boală Parkinson se pune pe baza semnelor motorii cardinale: rigiditate, bradikinezie, tremor, instabilitate posturală. Apariția primelor semne motorii este legată de o distrugere importantă a neuronilor dopaminergici din substanța neagră (60-80%). Pentru ca această distrugere a neuronilor din substanța neagră să atingă un nivel critic, este necesar ca procesul patologic să fi acționat o perioadă relativ lungă de timp. Această fază preclinică are simptomatologia ei discretă, nespecifică pentru că procesul de încărcare cu Alpha synucleina este în curs. Afectarea neuronilor dopaminergici din substanța neagră corespunde unui stadiu III al evoluției depozitelor de Alpha synucleina, conform stadializării Braak, deci boala este prezentă cu mult timp înaintea apariției primelor semne motorii.

Deși există multe semne pre-motorii în boala Parkinson, diagnosticul este întârziat până la apariția semnelor motorii caracteristice. Această întârziere a diagnosticului este cauzată atât de lipsa unor markeri certți de boală cât și de nevoia de a proteja psihologic pacientul. Un diagnostic precoce care nu poate fi oferit cu o terapie adecvată duce la anxietate și la o suferință suplimentară inutilă. Prin urmare, în prezent, diagnosticul de boală Parkinson se pune doar atunci când semnele motorii sunt vizibile și pacienții pot beneficia de un tratament corespunzător. Cele patru semne motorii cardinale ale bolii Parkinson sunt cele care definesc boala clinică.

Conform convențiilor internaționale, pentru un diagnostic pozitiv de boală Parkinson sunt necesare două din cele patru semne motorii cardinale. Diagnosticul de boală Parkinson se poate pune și în absența tremorului, deși în lumea laică boala Parkinson se echivalează cu tremorul. Semnele motorii esențiale sunt mai degrabă hipokinezia, bradikinezie și rigiditatea.



Vârsta medie de debut este în jur de 65 de ani (între 45 și 70 ani). Totuși, nu rare sunt debuturile în decada a opta, a noua de viață dar și în decada a patra sau a cincea. Boala este mai frecventă la bărbați dar diferența dintre sexe este relativ mică. Boala debutează unilateral, în timp se bilateralizează și apoi apar semne axiale. Semnele axiale se referă la postură, mers, echilibru și stabilitate. Boala Parkinson evoluează lent progresiv, prin urmare, debutul se întinde pe luni de zile chiar ani de zile. O trecere în revistă a semnelor de debut, este cea realizată de Hoehn și Yahr în anul 1967, când au propus actuala stadializare a bolii. În stadiile incipiente pacientul are tremor, rigiditate, lentoare, dureri musculare, pierderea Dexterității, afectarea scrisului, depresie, nervozitate sau alte tulburări psihiatrice, tulburare de vorbire (Ropper, Samuels, & Klein, 2017).

Faza prodromală a bolii Parkinson poate precede cu până la 10 ani diagnosticul de boală Parkinson. În această fază prodromală se întâlnesc semne motorii subtile, tulburări de somn - RBD (rapid eye movement sleep behavior disorder), hiposmia/anosmia, manifestări neuropsihice (depresie și anxietate), semne vegetative (constipație, disfuncție urinară și sexuală), amețeli și oboseală, și durere. Anumite semne prodromale reflectă implicarea structurilor striatale și extrastriatale precum sindromul picioarelor neliniștite (RLS) și modificările cognitive sau depozitele de α -synucleina în țesuturile periferice, inclusiv în piele.

Printre caracteristicile motorii precoce se notează tremorul care are prevalență crescută la persoanele cu un diagnostic subsecvent de boală Parkinson. Modificările de mers sunt comune atât la Parkinsonieni cât și în populația generală dar împreună cu durerea de umăr și durerea cervicală, preced cu până la cinci ani diagnosticul de boală Parkinson. În boala Parkinson prodromală există modificări neuropsihice precum somnolența diurnă, depresia, anxietatea și acuze legate de memorie cu peste 5 ani înainte de diagnostic. Amețeala este prezentă la mai mult de 10% din pacienți cu 5 ani înaintea diagnosticului. Hipotensiunea arterială este relativ rară dar mai frecventă la pacienții care vor dezvolta boală Parkinson (Schrag, și alții 2022).

Debutul bolii este de obicei asimetric. La început semnele sunt discrete, tranzitorii și puține ca număr. Cel mai comun semn fiind tremorul de repaus al brațului. Pe măsură ce timpul trece, tabloul se completează și pacientul ia aspectul caracteristic din descrierea standard a bolii cu atitudine în flexie, facies imobil, mers cu pași mici aderenți de sol și cu mâinile animate de tremorul caracteristic. Debutul bolii Parkinson poate urma un traumatism care afectează o anumită parte a corpului, de exemplu un braț. Această conexiune între declanșarea bolii și un traumatism periferic este surprinzătoare ținând cont de originea cerebrală a bolii, traumatismul poate fi considerat ca un factor de precipitare a unei boli existente dar și o urmare a faptului că pacientul acordă mai multă atenție zonei lezate și devine conștient de semnele minore preexistente.

O bună parte din pacienți au ca semn de debut **tremorul**. Tremorul la debut este unilateral, discret, intermitent, apare în repaus, la oboseală, în condiții de stres. Tremorul apare ceva mai frecvent în mâna dreaptă, este asimetric și își păstrează acest caracter pe durata întregii boli. Mai rar tremorul debutează la membru inferior și ia aspect de pedalare. Tremorul nu se manifestă în activitate ci numai în repaus și poate fi accentuat de un efort mental precum calculul aritmetic. Tremorul are aspectul caracteristic de numărare banii sau de răsucit foița de țigară și are o frecvență de 4-6 cicli pe secundă.

Bradikinezia constă într-o lentoare a mișcărilor. **Hipokinezia** constă într-o sărăcire a numărului mișcărilor. Pacientul devine mai puțin interesat de mișcare, este mai lent și activitățile lui par frânate. Se face distincția dintre bradikinezie și hipokinezie, bradikinezia înseamnă încetinirea mișcărilor, hipokinezia înseamnă absența sau diminuarea mișcărilor asociate precum gestul de a duce mâna la față, gestul de a întoarce capul când se mișcă privirea, balansul fiziologic al brațelor în mers, mișcările de ajustare a poziției corpului când pacientul se ridică de pe scaun, înghițitul rar al salivei. În hipokinezie nu se pune problema

diminuării forței segmentare. Mișcările asociate lipsesc pentru că nu sunt generate, nu pentru că există un deficit motor sau vreo alterare a schemei după care ele se produc. Ca exemplu de hipokinezie la debutul bolii este lipsa balansului fiziologic al brațului în mers, o sărăcire a mișcărilor gestuale și o sărăcire a expresiei mimico faciale. Pentru că semnele bolii sunt asimetrice mișcarea fiziologică a brațului diminuează/dispare unilateral. Fața este hipomimică. Aceasta lipsă de expresivitate a feței poartă numele de „poker face” pentru că nu lasă să se întrevadă dinamica emoțională. Clipitul este rar și fața este acoperită de un strat seboreic. Aspectul uleios al feței este pus în relație cu disfuncția vegetativă prezentă la pacienții parkinsonieni.

Rigiditatea este un semn care se evaluează prin testarea tonusului muscular. La început, rigiditatea se obține doar dacă invităm pacientul să contracte voluntar alte grupe musculare - este semnul lui Noica. Examinarea rigidității la debutul bolii Parkinson se face prin mișcări pasive de flexie-extensie a mâinii, imprimare de examinator, repetate până când se obține un anumit grad de obișnuință cu mișcarea apoi pacientul este invitat să ridice piciorul de aceeași parte. Când face acest lucru se obține o blocare a mișcării pasive care până în momentul acela era obținută cu ușurință (semnul blocajului Noica). În faze mai avansate, acest truc nu mai este necesar și examinatorul constată hipertonia musculaturii brațelor, membrelor inferioare și a gâtului. Hipertonia din boala Parkinson are anumite caracteristici: predomină pe flexori, are un caracter ceros, plastic (se aseamănă cu îndoirea unei țevi de plumb), este egală pe toată amplitudinea mișcării și uneori se însoțește de semnul roții dințate. Se numește rigiditate. Segmentele antrenate în mișcări pasive tind să păstreze poziția imprimată de examinator. Deoarece hipertonia extrapiramidală este prezentă mai ales la grupele musculare flexoare, pacientul are o poziție „în semn de întrebare” capul este aplecat înainte, membrele superioare sunt semiflectate la fel ca cele inferioare.

Combinarea de bradikinezie împreună cu hipertonia extrapiramidală determină un **mers** caracterizat prin atitudine în flexie cu pași mici aderenți de sol, faciesul e imobil și mâinile sunt animate de tremorul caracteristic. La schimbarea de direcție pacientul parkinsonian face mai mulți pași. Poziția aplecată și pașii mici care se accelerează când pacientul se apropie de obiectiv se numește festinație, pacientul pare că aleargă după propriul centru de greutate. La debutul bolii mersul nu este vizibil alterat dar cu trecerea timpului pacientul se plânge de dificultatea de mers și de senzația de amețeală. Senzația de amețeală în boala Parkinson este dată de un sentimentul de nesiguranță pe care îl are pacientul parkinsonian în mers. Nesiguranța în mers este legată de alterarea reflexelor posturale. Rigiditatea și bradikinezia împiedică redresarea rapidă a corpului în funcție de caracteristicile suprafeței

de mers. Prin urmare, la dezechilibrări ușoare pacientul parkinsonian poate să cadă nefiind apt de a câștiga poziția optimă.

Al patrulea semn cardinal al bolii Parkinson este **instabilitatea posturală**. Aceasta se examinează prin testul retropulsiei (pull test) în care pacientul cu spatele la examinador este îmbrâncit astfel încât să cadă pe spate. Testul de retropulsie este pozitiv dacă pacientul își pierde echilibrul și cade dacă nu este prins de examinador; va face mai mulți pași în spate până când reușește să se redreseze. Instabilitatea posturală, este mai rar semn de debut în boala Parkinson dar este constant prezentă în fazele avansate de boală. Instabilitatea posturală este handicapată pentru că favorizează căzături și fracturi, dă un sentiment de nesiguranță în mers și se interpune în autonomia pacientului.

O altă serie de semne motorii însoțesc cele patru semne cardinale și ajută la stabilirea unui diagnostic clinic de boală Parkinson. Modificarea **scrisului** este un element caracteristic bolii și poate fi observat de la debutul semnelor motorii. Scrisul devine mic (micrographic) este mai lent, și pe măsură ce propoziția curge, e din ce în ce mai mic. În faze avansate de boală scrisul se deteriorează până devine ilizibil. Pacientul raportează dificultăți în scris doar dacă prin activitatea lui profesională sau personală scrie frecvent. O altă modificare motorie ce poate apare de la debutul bolii este **modificarea vocii**. Vocea devine monotona, ștearsă, fără inflexiuni cu prozodia (muzicalitatea limbajului) lipsită de incantații. Legată de afectarea aparatului buco-fonator **tulburările de deglutiție** pot fi și ele prezente. Pacientul se înecă cu alimente solide sau lichide.

Diagnostic clinic

Diagnosticul clinic se bazează pe anamneza, examenul obiectiv neurologic, semnele motorii și non motorii și contextul general. Diagnosticul de boală Parkinson în majoritatea centrelor este pus pe aspectul clinic deoarece la explorările imagistice obișnuite boala Parkinson nu are markeri specifici. Tablou clinic este sugestiv bolii Parkinson în majoritatea cazurilor. Ca și criteriile clinice de diagnostic sunt criteriile de includere parkinsonism motor (bradikinezie accentuată progresiv la mișcări repetitive la care se adaugă cel puțin un semn din categoria rigiditate, tremor, instabilitate posturală) și criteriile de susținere cum ar fi debutul unilateral, tremorul de repaus, evoluția progresivă, asimetria persistentă, răspunsul excelent la levodopa, dischinezie severă indusă de levodopa, responsivitate la levodopa cel puțin cinci ani, evoluție clinică îndelungată peste 10 ani. Sunt autori care enumeră șase semne

cardinale în boala Parkinson (tremor de repaus, rigiditate, bradikinezia-hipokinezia, postura flectată, pierderea reflexelor posturale, freezing) (Simu 2007). Pentru a pune diagnosticul de boală Parkinson două dintre acestea sunt obligatorii dintre care unul trebuie să fie tremorul sau bradikinezia.

Ca și criteriile de excludere pentru boala Parkinson idiopatică notăm parkinsonismul familial, accidentele vasculare cerebrale repetate care se însoțesc de un sindrom parkinsonian cu evoluție în trepte, istoric de traumatisme cranio-cerebrale repetate, istoric de encefalită, crizele oculogire, tratamentul neuroleptic, remisiune susținută, simptome strict unilaterale cu durată mai mare de 3 ani, semne cerebeloase sau piramidale, afectare vegetativă precoce, demență severă precoce, semnul Babinski.

Proba cu Levodopa. Un criteriu important de diagnostic este responsivitatea semnelor motorii la tratamentul cu levodopa. Pentru a stabili răspunsul la terapie se folosește proba cu levodopa. Pentru asta se efectuează scala UPDRS înainte de administrare unei doze pline de levodopa și apoi la 30 de minute, la 60 de minute, la 90 de minute și la 120 minute.

Deși tablou clinic este foarte sugestiv pentru boala Parkinson, există o rată de diagnostice greșite pentru că un procent de 20-30% din pacienți au forme atipice. Pentru aceștia se încearcă clarificarea diagnosticului prin mijloace paraclinice sau prin urmărirea evoluției în timp. Acuratețea diagnostică se apropie de 73% la nespecialiști. Neurologii specializați în boli de mișcare (movement disorders) greșesc la prima vizită în 19% din cazuri. Specialiștii cu antrenament îndelung au o acuratețe diagnostică la primele prezentări de circa 85%. Cazurile în care diagnosticul a fost greșit sunt PSP (paralizie supra nucleară progresivă), MSA (atrofie multisistemică), Parkinson vascular, tremor esențial, sau alt sindrom parkinson plus. Acest lucru dovedește că diagnosticul clinic, deși bazat pe un tablou clinic atât de caracteristic, are limitări. Pe de altă parte, ideea recentă cum că boala Parkinson este un conglomerat de boli diferite dar asemănătoare este întărită și de această rată (destul de scăzută) de diagnostic acurat al bolii Parkinson. Multitudinea de variante ale bolii fac ca prezentarea să nu fie întotdeauna tipică și posibilitate de a greși diagnosticul posibilă.

Diagnostic paraclinic

Examenle de laborator obișnuite nu relevă anomalii caracteristice bolii Parkinson. La fel, computer tomograful de craniu poate arăta un grad de atrofie corticală care poate avea și alte cauze (boala Alzheimer, etilismul cronic, alte boli neurodegenerative, un aspect constituțional). La examenul RMN făcut cu aparatură de 1,5 tesla nu se poate identifica un marker imagistic specific. Aceste investigații (CT, RMN) se fac sistematic la pacienții cu boală Parkinson pentru a identifica boli asociate cum ar fi boala cerebrovasculară și pentru a exclude etiologii mai rare ale sindromului parkinsonian.

Pentru o acuratețe diagnostică mai mare, și pentru identificarea unor markeri imagistici ai bolii se studiază imaginile obținute cu RMN de 7 Tesla, la care se fac măsurători volumetrice, imagini fier senzitive, neuromelanin senzitive (bazate pe proprietățile paramagnetice ale neuromelaninei din substanța neagră pars compacta (SNc), diffusion tensor tracking, magnetization transfer imaging, arhitectura pierderilor neuronale din SNc urmărită prin hiperintensități dorsonigrare (DNH: 3T, pierderea DNH este un marker prodromal al PD). Cu toate acestea, imagistica MRI nu face distincție între boala Parkinson, Paralizia Supranucleară Progresivă (PSP) sau Atrfia multisistemică cu variantele ei (MSA). Pentru a ameliora precizia diagnostică se încearcă dezvoltarea unor programe RMN multimodale care prin combinarea a două sau mai multe metode, pot atinge un nivel de discriminare de până la 95%.

Diferitele cauze de parkinsonism pot fi clasificate în două categorii:

- boli cu pierderi ale celulelor nigrostriatale (exemplu, PD, MSA, PSP, and DLB)
- boli fără pierderi ale celulelor nigrostriatale (parkinsonism psihogenic, tremor distonic, distonia dopa-responsivă, și parkinsonismul medicamentos).

Clasificarea are importanță clinică deoarece prognosticul este mult mai prost în parkinsonismele însoțite de pierderea celulelor nigrostriatale. Pacienții fără pierderi nigrostriatale nu beneficiază de tratament dopaminergic. Cele mai folosite teste pentru a identifica pierderea nigrostriatală sunt dopamine transporter single-photon emission computed tomography (DAT SPECT), [18 F] DOPA positron emission tomography (PET), și sonografia transcranială (TCS). Utilizând sonografia transcraniană se constată o hiperecogenitate mezencefalică la 79-90% din pacienții cu boala Parkinson. Hiperecogenitatea mezencefalică este prezentă la unele persoane normale și la 16% din pacienții cu tremor esențial ceea ce face ca această metodă să nu fie sigură în diagnosticul bolii Parkinson.

[18F] DOPA PET este utilă în stabilirea pierderilor celulare nigrostriatale dar este scumpă și este disponibilă doar în anumite centre. Un diagnostic relativ specific este oferit de spectrofotometria cu emisie de pozitroni (SPECT) și tomografia cu emisie de pozitroni (PET). Aceste metode se bazează pe injectarea de trăsori marcați radioactiv. În 2011 FDA a aprobat utilizarea DaT scan™ cu Ioflupane I123, pentru a fi folosit ca mijloc adițional diagnostic împreună cu single photon emission computed tomography (SPECT) pentru a evalua distribuția transportorului striatal de dopamină (DAT) la pacienții cu diagnostic incert de Parkinson sau tremor esențial. DaT SCAN leagă transportorul activ de dopamină presinaptic (DAT) în neuronii care comunică cu striatul. În boala Parkinson pierderea neuronilor dopaminergici și scăderea dopaminei duce la scăderea numărului de transporteri activi de dopamină. Prin urmare, DAT scan-ul diferențiază boala Parkinson de tremorul esențial, parkinsonismul medicamentos, parkinsonismul psihogen și de parkinsonul vascular. Nu este util în diagnosticul diferențial cu paralizia supranucleară progresivă (PSP), atrofia multisistemică (MSA) sau alte boli la care dopamina e căzută. Diagnosticul de boală Parkinson idiopatică se poate pune folosind și alți liganzi cum ar fi 18F-dopa and I123β-CIT. Sensitivitatea și specificitatea imagisticii DAT SPECT de a detecta pierderile celulare nigrostriatale este de 98% (Suwijin, și alții, 2015).

În decursul timpului s-au făcut eforturi pentru identificarea unor biomarkeri capabili să identifice precoce boala sau să o confirme diagnostic. Biomarkerii pot fi clasificați în funcție de caracteristici funcționale:

- biomarkeri de susceptibilitate sau risc (reprezintă potențialul de a face boală Parkinson),
- biomarkeri diagnostici (pentru a confirma boala Parkinson) și
- biomarkeri de prognostic (indică progresia bolii modificările legate de tratament și recurențele).

Se știe că înaintea simptomelor clasice motorii există disfuncții motorii subtile sau semne non motorii. Simptome non motorii precum RBD (rapid eye movement sleep behavior disorder), hiposmia, constipația, și tulburările afective sunt biomarkeri promițători în detecția parkinsonului prodromal. RBD pare a fi un simptom original de neurodegenerare progresivă. RBD se asociază cu riscul de boală Parkinson (45% risc de dezvoltare a bolii Parkinson în cinci ani și de 76% risc de dezvoltare a bolii Parkinson la 10 ani). Dintre pacienții cu RBD 39.7% vor avea PD sau demență cu corpi Lewy. Disfuncția olfactivă în boala Parkinson este prezentă în 45% până la 90% dintre pacienți. Sunt dovezi că cei mai mulți pacienți prezintă disfuncție olfactivă cu 4-6 ani înainte de apariția semnelor motorii. Specificitatea disfuncției olfactive este joasă pentru că ea apare și în alte synucleinopatii și la vârstnici.

Cantitatea totală de α -synucleină în LCR este semnificativ scăzută la pacienții cu boală Parkinson. Cu toate acestea, acest biomarker are un nivel redus de specificitate și sensibilitate. Au fost evaluate și alte specii de α -synuclein precum α -synuclein oligomerică și α -synucleina fosforilată cu rezultate parțial încurajatoare. Testul de agregare și multiplicare a α -Synucleinei, precum și amplificarea ciclică a plicaturării proteice (protein-misfolding cyclic amplification and real-time quaking-induced conversion - RT-QuIC) sunt teste mult mai sensibile (95%) și specifice (100%) pentru boala Parkinson. La acest test boala Alzheimer, paralizia supranucleară progresivă, degenerarea cortico bazală dau rezultate negative.

S-au mai studiat ca potențiali biomarkeri vezicule extracelulare (derivate din endozomi și eliberate în toate țesuturile), MicroRNA (care reglează gene legate de boala Parkinson), markeri ai inflamației (citokine, interleukine, Factor de necroză tumorală) precum și combinații ale acestor biomarkeri (Li & Lee, 2020).

Diagnostic pozitiv

Se face ținând cont de elementele caracteristice ale bolii Parkinson. Putem distinge un parkinsonism tipic ca cel din Boala Parkinson în care tremorul este ușor asimetric, este prezent cu precădere în repaus, diminuează în acțiune sau în menținerea unei posturi, pacientul este hipokinetic și este rigid. Sindromul are progresie lentă și se însoțește de simptome non motorii (NMS) sugestive bolii Parkinson. Sindromul Parkinsonian tipic are răspuns bun la Levodopa.

În parkinsonismul atipic, tremorul poate fi doar unilateral, poate să apară și în acțiune, să aibă elemente cerebeloase, să fie prezent și în menținerea unei posturi. Un sindrom parkinsonian care se manifestă la debut cu fenomene accentuate de instabilitate personală și tulburări de mers (Postural instability and gait disorders – PIGD), fără tremor evident poate fi totuși o boală Parkinson. Alte variante atipice de parkinsonism sunt cele cu ataxie, cu tulburări vegetative (cardio-vasculare, genito-urinare, de termoreglare), cu tulburare comportamentală de somn REM (RBD) prezent, cu anomalii ale posturii (sindrom Pisa, antecolis disproporționat, camptocormia). Parkinsonismul atipic are răspuns variat la levodopa și poate evolua rapid.

Diagnostic diferențial

Probleme de diagnostic diferențial ridică mai ales formele de parkinsonism atipic, adică acele forme în care tremorul lipsește, sau predomină mai degrabă tulburările axiale precum instabilitatea posturală și tulburarea de mers și cele în care eventual lipsește bradikinezia și achinezia. Sunt totuși câteva elemente care atrag atenția asupra altor boli degenerative de sistem nervos și de nucleii bazali. La diagnosticul de boală Parkinson vom lua în considerare faptul că boala Parkinson este cea mai frecventă boală neurodegenerativă de nucleii bazali.

Dacă tremorul este semnul cu care se prezintă pacientul la medic și tremorul este simetric diagnosticul diferențial se face cu un Tremor esențial. **Tremorul esențial** este o boală caracter familial care debutează la o vârstă mai tânără și se manifestă ca un tremor de acțiune și de menținere a unei posturi. Tremorul esențial nu se observă în repaus acest element făcându-l diferit de tremorul tipic din boala Parkinson. Tremorul esențial este fin, nu are amploarea și frecvența de 4-6 cicluri pe secundă a tremorului parkinsonian. În tremorul esențial nu întâlnim semne adiționale precum hipokinezie bradikinezie sau rigiditate deși uneori fenomenul roții dințate poate fi prezent. În general Tremorul esențial nu răspunde la levodopa. Poate să răspundă la betablocanți, primidona sau anxiolitice.

În paralizia supranucleară progresivă (PSP) se constată cu precădere instabilitate posturală, paralizia privirii în jos, akinezie simetrică, rigiditate și posturi distonice ale gâtului și umerilor, privire holbată, inabilitatea de a produce sacade verticale, apoi paralizia privirii în sus și în jos, apoi pe lateral.

Hidrocefalia cu presiune normală (NPH) poate să producă un sindrom parkinsonian în ceea ce privește mersul și instabilitatea posturală. Spre deosebire de boala Parkinson nu se observă bradikinezie și tendința la retropulsie este mai mare. Mai frecvent apare de la debut disfuncție cognitivă și incontinență urinară.

Demența cu corpi Lewy, (Lewy Body Dementia -LBD) se caracterizează prin demența frontală sau subcorticală și pseudobulbarism fenomene care se manifesta încă de la debut alături de sindromul parkinsonian. Pacientul poate avea distonii faciale și semne prefrontale.

Parkinsonismul postencefalitic nu se mai întâlnește în prezent. Reprezenta o sechelaritate a Encefalitei Von Economo apărută după primul război mondial, caracterizată, pe lângă parkinsonism de crize oculogire.

În **atrofia multisistemică MSA-P** (tip Parkinsonian), **MSA-C** (tip cerebelos), apar pe lângă semnele parkinsoniene, importante tulb de mers și instabilitate posturală, tulburări vegetative precum hipo TA, tulburări sfincteriene cu incontinență urinară și declin cognitiv. În varianta MSA-C (tip cerebelos) apar semne cerebeloase. Răspunsul la Levodopa este absent sau de scurtă durată.

În **degenerarea cortico-bazală (CBD)** există un parkinsonism asimetric, akinetic-rigid, cu distonie și mișcări mioclonice ale membrelor, apraxii ideo-motorii, alien limb, afazie sau heminegligență senzorială.

Stadializarea bolii Parkinson

Hoehn și Yahr au propus în 1967 o stadializare în cinci stadii a bolii Parkinson bazată pe semnele motorii. Această scală a fost modificată ulterior prin adăgarea unor stadii intermediare. În prezent se folosește scala Hoehn și Yahr (HOYA) modificată.

În scopul urmăririi clinice a pacienților cu boală Parkinson și pentru a confirma eficiența tratamentului, în plan internațional se folosește în mod curent scala UPDRS (unified Parkinson's disease rating scale) care cuprinde aspecte motorii și non-motorii ale bolii precum și elemente ale activității de zi cu zi. Fiecare element al scalei este cotate de la 0 la 4 în funcție de gravitate, 0 fiind normal. În scala UPDRS originală se evaluează

- starea mentală, comportamentul și dispoziția (afectarea intelectuală, afectarea gândirii, depresia, motivația și inițiativa)
- activități ale vieții de zi cu zi (vorbire, salivăție, înghițit, scris, tăiatul alimentelor și utilizarea tacâmurilor, îmbrăcatul, igiena, întorsul în pat, căzăturile, freezing-ul, mersul, tremorul, acuzele senzitive),
- Examinarea motorie (vorbirea, expresia facială, tremorul de repaus, tremorul de acțiune sau postural, bătaia din degete, mișcările alternative ale mâinilor, agilitatea picioarelor, ridicarea din scaun, postura, mersul, stabilitatea posturală, bradikinezie și hipokinezia)

- Complicațiile terapiei: diskinezii (durată, dizabilitate și prezența diskineziilor dureroase, prezența distoniei matinale), fluctuații clinice (predictibilitate, durata OFF-ului) alte complicații (grețuri, vărsături, tulburări de somn)

Scala Hoehn și Yahr modificată cuprinde:

Stadiul 0 – pacientul nu prezintă niciun semn al bolii Parkinson.

Stadiul 1,0 – pacientul prezintă simptome foarte ușoare, iar afectarea este unilaterală

Stadiul 1,5 – afectarea este unilaterală și axială

Stadiul 2 – afectarea este bilaterală, însă echilibrul este păstrat. Testul de retropulsie normal

Stadiul 2,5 – afectarea este bilaterală, însă ușoară dezechilibrare la testul de retropulsie (pull test). Independent fizic

Stadiul 3 – afectarea este bilaterală, într-o formă ușoară spre moderată; instabilitate posturală prezentă.

Stadiul 4 – dizabilitate severă pacientul poate să meargă sau să stea în picioare fără ajutor sau sprijin.

Stadiul 5 – pacientul este imobilizat la pat sau în scaunul cu roțile.

3

MDS (Movement Disorders Society) a considerat că această scală nu cuprinde satisfăcător toate problemele pacientului cu boală Parkinson și a propus o nouă scală mai complexă care se numește MDS-UPDRS. În această nouă variantă următoarele elemente sunt evaluate:

- | | |
|---|-----------------------------------|
| ○ Deteriorarea cognitivă, | ○ Probleme de somn |
| ○ Halucinațiile și psihoza | ○ Somnolența în cursul zilei |
| ○ Starea depresivă | ○ Durerea și alte senzații |
| ○ Starea de anxietate | ○ Tulburările urinare |
| ○ Apatia | ○ Probleme cu constipația |
| ○ Caracteristici ale sindromului de dereglare dopaminergică | ○ Amețeala la șederea în picioare |

³ Scala Hoehn și Yahr modificată

- Oboseala
- Vorbirea
- Salivația/sialoree
- Mestecatul și înghițitul
- Activități legate de mâncat
- Îmbrăcarea
- Igiena
- Scrisul
- Hobby-uri și alte activități
- Întoarcerea în pat
- Tremor
- Ridicatul din pat, mașină sau scaun adânc
- Mersul și echilibru
- Blocarea în timpul mersului (freezing)
- Vorbirea
- Expresia facială
- Rigiditatea
- Atingerea ritmică a mâinilor
- Închiderea-deschiderea pumnului - mișcarea mâinilor
- Mișcări de supinație-pronație ale mâinii
- Mișcarea degetelor de la picior
- Agilitatea piciorului
- Ridicarea din scaun
- Mersul
- Bolcajul mersului (freezing)
- Stabilitatea posturală
- Postura
- Bradikinezie (spontaneitatea globală a mișcărilor)
- Tremorul postural al mâinilor
- Tremorul de acțiune al mâinilor
- Amplitudinea tremorului de repaus
- Persistența tremorului de repaus
- Dischinezii - timp petrecut
- Impactul funcțional al dischineziilor
- Timpul petrecut în starea de OFF
- Impactul funcțional al fluctuațiilor
- Complexitatea fluctuațiilor motorii
- Distonii dureroase

Scala MDS-UPDRS în limba română cu instrucțiuni de utilizare și training de aplicare se poate descărca de pe:

https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS-Rating-Scales/MDS_UPDRS_Romanian_OfficialTranslation_FINAL.pdf

Prognostic

Înainte de tratamentul cu levodopa, boala Parkinson producea o dizabilitate severă și moartea a unui sfert din pacienți în primii 5 ani de la debut. 65% din pacienți decedau în zece ani iar 89% din pacienți erau decedați în 15 ani. Rata mortalității din boala Parkinson a fost de trei ori mai mare decât în populația generală. Odată cu introducerea levodopei, mortalitatea a scăzut cu aproximativ 50%, iar longevitatea a ajuns aproape de normal.

Sunt câteva caracteristici clinice care ajută la predicția ratei de progresie a bolii Parkinson. Vârsta mare la debutul inițial, forma rigid-hipokinetică prezice o rată rapidă de progresie a bolii Parkinson și dezvoltarea precoce a declinului cognitiv și demenței. Pacienții care se prezintă inițial cu un tremur vor avea o evoluție mai ușoară și un beneficiu terapeutic mai lung cu levodopa. O rată mai rapidă de progresie motorie se constată la bărbați, care au comorbidități și se prezintă cu instabilitate posturală și tulburări de mers. Vârsta înaintată la debut, demența, și scăderea răspunsului la tratament prezice instituționalizarea precoce și scăderea supraviețuirii.

Bibliografie:

1. Simu, Mihaela. 2007. Neurology course. Timișoara: Editura Mirton.
2. Suwijn, S R, C JM van Boheemen, R J de Haan, G Tissing, J Booij, and R MA de Bie. 2015. "The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: a systematic review." *EJNMMI Research* volume 5, 3 17: <https://doi.org/10.1186/s13550-015-0087-1>.
3. Li, Tianbai, and Wiedong Lee. 2020. "Biomarkers for Parkinson's Disease: How Good Are They?" *Neurosci Bull* 10.1007/s12264-019-00433-1.
4. Suwijn, S R, et al. The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: a systematic review. *EJNMMI Research* volume 5. 3 17, 2015, pp. <https://doi.org/10.1186/s13550-015-0087-1>.
5. Zhang, X., Gao, F., Wang, D., Li, C., Fu, Y., He, W., & Zhang, J. (2018). Tau Pathology in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00809>.
6. Biomarkers for Parkinson's Disease: How Good Are They? Li, Tianbai and Lee, Wiedong. 2020, *Neurosci Bull*, pp. 10.1007/s12264-019-00433-1.
17. https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS-Rating-Scales/MDS_UPDRS_Romanian_OfficialTranslation_FINAL.pdf

Boala Parkinson: Simptomele motorii și non-motorii

Semnele clinice inițiale în boala Parkinson includ tremorul, o discretă diminuare a dexterității, diminuarea balansului fiziologic al brațului în partea afectată, vocea ștearsă, diminuarea expresiei faciale, tulburări de somn, pierderea atoniei din timpul somnului REM care duce la actarea viselor (tulburare comportamentală din timpul somnului REM - RBD), scăderea simțului olfactiv, semne de tulburări vegetative (cum ar fi constipația, anomalii de transpirație, disfuncție sexuală, dermatită seboreică), o senzație generală de slăbiciune, depresie sau anhedonia, lentoare în gândire.

Semnele motorii

Semnele motorii cardinale din boala Parkinson pot fi fenomene pozitive sau negative. Tremorul este un fenomen pozitiv la fel ca rigiditatea și atitudinea în flexie. Fenomene negative sunt hipokinezie /bradikinezia, pierderea reflexelor posturale și freezingul. Tipic, debutul semnelor motorii în boala Parkinson este asimetric. Cel mai comun semn de debut este tremorul de repaus, al membrului superior. În timp, pacienții observă simptome legate de bradikinezia progresivă, rigiditate și tulburările de mers. La început, membrul afectat poate să nu aibă balansul fiziologic în timpul mersului, iar piciorul de aceeași parte freacă podeaua în mers. În timp, postura devine progresiv flectată și pașii se scurtează.

Tremorul. Tremorul este absent la circa 30% din pacienții cu boală Parkinson. În faza prodromală a bolii, tremorul poate fi resimțit ca un tremor interior. Nu este vizibil dar pacientul îl simte. În general tremorul este distal, de repaus, dispare în acțiune și poate fi intermitent. Are aspect de numărare banii la membrul superior și de pedalare la membrul inferior. Tremorul are frecvența de 3-5 Hz. Poate fi prezent în mandibulă sau limbă dar mai rar la cap. Tremorul e accentuat în cursul unor mișcări voluntare cum ar fi mersul sau efortul de calcul mental. Tremorul este descris de pacienți ca și tremurat sau nervozitate, de obicei e unilateral și este intermitent. Tremorul începe la degete sau la degetul mare se extinde către articulația mâinii și antebrăț. După luni de zile sau ani tremorul se bilateralizează sau se extinde la membrul inferior de aceeași parte. Tremorul se accentuează la oboseală, anxietate, stress și dispare în somn. Fenomenul roții dințate este o manifestare a tremorului la nivelul tonusului muscular. Tremorul de repaus se observă invitând pacientul să stea relaxat cu brațele pe picioare în poziție șezândă și să numere de la 10 în jos. Tremorul mai

poate fi observat la proba brațelor întinse (tremorul postural) și în timpul executării probelor de coordonare (proba indice nas - pentru tremorul de acțiune).

Rigiditatea. Rigiditatea constă între o creștere a tonusului muscular ca manifestare paleostriată și face parte din semnele pozitive. Rigiditatea se referă la creșterea rezistenței față de mișcările pasive și diminuarea amplitudinii mișcărilor. Rezistența poate să fie continuă (țeavă de plumb) sau oscilantă (ca o roată dințată). Rigiditatea este egală pe toate direcțiile, afectează mușchii flexori și extensori. Rigiditatea este accentuată de mișcări active controlaterale din articulația distală a mâinii. Rigiditatea se testează prin imprimarea de către examinator a unor mișcări de flexie-extensie a mâinii pe antebraț în timp ce pacientul face o activitate voluntară cu membrul inferior de aceeași parte sau cu membrul superior controlateral (semnul Noica). În timpul activității voluntare mișcarea pasivă se îngreunează sau se blochează.

Atitudinea în flexie este dată de o predominanță a hipertoniilor extrapiramidale pe musculatura flexoare. Pacientul pare aplecat înainte, cu brațele semiflectate, cu coapsele și gambele în semiflexie. Aspectul general al pacientului este în semn de întrebare.

Bradikinezia și Hipokinezia. Akinezia constă într-o dificultate în inițierea mișcării. Bradikinezia este mai degrabă o lentoare a mișcării. Hipokinezie este o scădere a frecvenței și amplitudinii mișcărilor, este însoțită de hipometrie. Semnele acestea sunt interpretate de către pacient ca oboseală sau deficit motor. La nivel cefalic se constată clipit redus, hipomimie și sialoree. Sialoreea este dată mai degrabă o înghițire rară a salivei decât un exces de producție a salivei. Vorbirea devine înmuiată, puțin distinctă și monotona. În faze avansate vorbirea este prost articulată, mormărită dificil de înțeles. În vorbire se observă hipofonie (voce cu volum redus, nesonoră), aprozodie (lipsa muzicalității limbajului), și tahifemie (accelerarea vorbirii până la a deveni neinteligibilă).

La nivelul membrelor și trunchiului akinezia/bradikinezia se manifestă ca gesturi reduse, dificultăți la ridicarea de pe scaun, greutate la întoarcerea în pat, dificultăți de mers. Dacă este afectat mersul, pacienții pot avea pași mai mici cu cadență redusă. Anumiți pacienți suferă o inabilitate trecătoare de mers ca și când picioarele sunt înghețate la sol - freezing. Akinezia/bradikinezia afectează de asemenea activitățile de zi cu zi cum ar fi bărbieritul, pieptănatul. La nivelul scrisului în prima etapă se constată micrografia, pe măsură ce boala înaintează scrisul devine tot mai deformat până la a fi neinteligibil.

Bradikinezia se evidențiază punând pacientul să închidă și să deschidă pumnul sau să bată din degete repetitiv cu viteză crescută. De asemenea pacientul poate fi pus să lovească de multe ori solul cu călcâiul. Se observă o dificultate în realizarea mișcărilor de viteză înaltă și o inabilitate de a menține ritmul mișcării.

Hipokinezia poate fi întreruptă brusc de o kinezie paradoxală în care pacientul aleargă, urcă scări. Kinezia paradoxală apare în situații de mare impact emoțional cum ar fi incendiu sau pericole. Un semn asociat hipokineziei și bradikineziei este akatisia.

Akatisia este o stare de tensiune psihică care împiedică pacientul să stea liniștit într-un loc o pe o perioadă de timp. Această neliniște interioară determină pacientul să se deplaseze fără scop. Se ridică de pe scaun face câțiva pași se așează din nou, iar se ridică, iar merge și tot așa.

Dificultatea de a se ridica de pe scaun este dată atât de greutatea în inițierea mișcărilor cât și de lipsa mișcărilor asociate de ajustare a centrului de greutate și de lentoare. Se examinează invitând pacientul să se ridice de pe scaun cu brațele încrucișate. În fazele incipiente de boală dificultatea de a se ridica de pe scaun nu este evidentă, dar pe parcurs se observă efortul de a se ridica, sau tentative repetate (reușește după două-trei încercări) sau nu reușește să se ridice decât împingându-se sau trăgându-se de obiecte din jur. În faze avansate are nevoie de ajutor pentru a se ridica.

Instabilitatea posturală. Instabilitatea posturală se referă la tulburări de echilibru și pierderea reflexelor de redresare. Instabilitatea posturală marchează stadiul trei HOYA al evoluției pacientului cu boală Parkinson. Instabilitatea posturală se examinează cu ajutorul testului de retropulsie. Examinatorul se plasează în spatele pacientului și aplică un impuls asupra trunchiului (trage către el pacientul). În mod normal redresarea este promptă și necesită maxim 2 pași. La pacienții cu boală Parkinson, redresarea este întârziată, pacientul poate să facă trei patru sau mai mulți pași în direcția impulsului sau chiar își poate pierde echilibrul și cade dacă nu e prins de examinator. Instabilitatea posturală se agravează pe parcursul bolii, astfel că în stadiile 4 și 5 HOYA pacientul nu își mai poate menține ortostatismul și echilibrul decât cu un ajutor extern. Instabilitatea posturală este un factor de risc major pentru cădere și pentru traumatisme subsecvente. De aceea se propun adaptări ale spațiului de locuit care să prevină împiedicarea pacientului și căderea. Instabilitatea posturală este un semn precoce și de prim plan pentru sindroame Parkinson plus cum ar fi paralizia supra nucleară progresivă (PSP) și atrofia multisistemică (MSA).

Mersul în boala Parkinson este caracteristic. La debutul bolii se observă o diminuare a balansului fiziologic al brațului și o eventuală înțepenire a piciorului afectat care determină o ușoară frecare a piciorului de sol. În faze mai înaintate de boală, mersul devine lent, cu pași mici, târâți pe sol, cu atitudine globală în flexie. Pacientul pare că se mișcă în bloc ca o statuie. Schimbarea de direcție se face sacadat cu mai mulți pași intermediari. La pornire, pacientul poate să facă mai mulți pași pe loc și abia apoi să se desprindă și să meargă. Acest fenomen se numește start hesitation. În mers se întâmplă ca pacientul să accelereze și să pară că aleargă după propriul centru de greutate, festinație. La un moment dat în evoluția bolii poate apare fenomenul de freezing care constă într-o blocare a mersului. Fenomenul de freezing apare în fața unor obstacole cum ar fi uși rotative, praguri, schimbarea culorii pardoselii, sau dacă pacientul trebuie să efectueze o altă sarcină. În faze avansate de boală mersul este profund alterat iar dacă se adaugă instabilitatea posturală pacientul întâmpină dificultăți serioase de deplasare și cade frecvent. În boala Parkinson mersul se ameliorează dacă pacientul transformă mersul automat în mers voluntar. Pentru asta se pot da niște indicii de reglare a mersului, cum ar fi mersul în ritm de marș, mersul pe muzică sau în cadență, sau mersul ghidat pe indicii vizuale. Sau observat că pacienții pot merge bine pe bicicletă sau pot urca bine scările deși mersul automat este extrem de dificil.

Freezing. Înghetarea mersului sau Freezing of gait (FOG) este un simptom obișnuit și handicapat la pacienții cu boală Parkinson, caracterizat prin episoade bruște și scurte de blocare a mersului prin imposibilitatea de a păși în continuare. Aceste episoade de obicei apar la inițierea mersului sau la schimbarea de direcție. Pacientul nu mai este apt să pășească rămâne ca lipit de sol. Freezing-ul se poate manifesta ca o ezitare de pornire sau de destinație, la schimbarea de direcție, ca blocaj la o ușă turnantă, la intrarea sau ieșirea din ascensor. Freezing-ul este mai important pe terenul plat decât la mersul pe scări. Înghetarea mersului este un risc major pentru căderi și este o sursă de incapacitate pentru pacienți. Ca și tratament pentru FOG există terapii farmacologice, chirurgicale, fizioterapie, și terapie ocupațională. O formă particulară de freezing este apraxia deschiderii pleoapelor.

Distonia este un simptom inițial obișnuit în formele cu debut precoce de boală Parkinson (40 de ani). De obicei constă într-o contractură involuntară înăuntru și în jos a piciorului însoțită de durere. Crampa poate produce uneori o flexie dorsală a degetului mare de la picior. O altă formă comună de distonie în boala Parkinson este adducția brațului și umărului (mâna ajunge în fața abdomenului sau toracelui). Posturile distonice pot apare și dispăre și sunt legate de oboseală sau de epuizarea efectului medicației.

Disfuncția laringiană și disfagia. În timp ce pacientul vorbește se observă cât de tare vorbește, care este intonația, calitatea, fluiditatea vorbirii și articulării. Dacă numără până la 50 sau citește unui pasaj putem observa articularea cuvintelor. În boala Parkinson pacientul vorbește mai încet, intonația vocală este mai ștearsă iar vorbirea este răgușită. Ritmul vorbirii este inegal, pacientul are dificultăți la inițierea vorbirii și un grad de mormăială a cuvintelor care e caracteristic bolii.

Disfuncția laringiană determină acumularea secrețiilor, scăderea senzației de tuse și posibilitatea aspirării. Disfagia este obișnuită mai ales în boala Parkinson avansată. Disfagia duce la dificultăți de deglutiție pentru alimente lichide sau solide, cu risc subsecvent de aspirație, împiedică înghițirea medicamentelor și facilitează prelungirea stării off. Pentru a depăși disfagia din perioadele OFF se folosesc în tratament medicamente transdermale, administrare subcutanată sau chiar intrajejunală. Un ORL-is poate evalua în detaliu disfuncția laringiană și faringiană.

Semnele și complicațiile non-motorii

Pornind de la ipoteza progresiunii leziunilor morfopatologice a bolii Parkinson propusă de Braak, putem înțelege amploarea semnelor și simptomelor din boala Parkinson. Totodată mecanismul propus de Braak explică afectarea multisistemică din boala Parkinson și implicarea mai multor sisteme de mediatori în generarea acestei boli. Prin urmare, atât semnele motorii cât mai ales semnele non-motorii din boala Parkinson au putut fi clasificate ca dopaminergice și non dopaminergice. Semnele dopaminergice răspund la tratamentul cu levodopa, agonisti dopaminergici și alte clase de substanțe care influențează metabolismul dopaminei, pe când cele non-dopaminergice nu răspund la acestea.

Manifestările non motorii din boala Parkinson sunt în relație cu istoria naturală a bolii sau în relație cu tratamentul. Un studiu arată că 21% din pacienții cu boală Parkinson dovedită morfopatologic au debut cu semne nonmotorii. Pacienții care au avut la început exclusiv semne non-motorii au un diagnostic întârziat cu 1,6 ani comparativ cu cei cu debut motor care au diagnosticul întârziat cu un an (O Sullivan, și alții, 2008).

Prin afectarea nucleilor din trunchiul cerebral, a sistemului limbic și a telencefalului, Boala Parkinson se manifestă cu o pleiadă de semne psihiatrice și este considerată o adevărată boală neuropsihică.

A treia categorie de semne cu care pacientul se confruntă pe durata bolii sunt cele generate de medicația administrată. Preparatele cu acțiune dopaminergică acționează echilibrând cumva grosier circuitele dopaminergice directe și indirecte. Reglajul fin nu mai are loc și apar efecte secundare motorii și non-motorii, dintre care unele redutabile.

Stadiul I Braak

Semne și simptome non motorii în stadii preclinice. Braak propune ipoteza unei evoluții din aproape în aproape a acumulărilor de Alfa synucleina în structurile sistemului nervos, similară cu fenomenele întâlnite în bolile prionice. Depunerile de Alfa Synucleina au loc într-o manieră progresivă, asemănătoare unei infectări cu proteine insolubile (datorită modificărilor conformaționale) similară bolilor prionice. În stadiile pre-simptomatice 1 și 2 corpi Lewy rămân limitați la trunchiul cerebral și la bulbul olfactiv. În stadiile 3 și 4 substanța neagră din pedunculii cerebrali și nucleii bazali sunt sediul unor modificări inițial subtile apoi severe. În această etapă boala devine simptomatică. În stadiile finale 5 și 6 procesul patologic atinge cortexul telencefalic producând semnele din stadiile finale ale bolii (Braak, și alții, 2002). Urmărind prezența de corpi Lewy din celulele nervoase, Braak constată că primele depozite pot fi prezente în plexurile mienterice din tubul digestiv (stadiu 1 Braak). Acumularea de alpha synucleina în plexurile mienterice din tubul digestiv produce o pierdere celulară la acest nivel și induce o serie de manifestări de natură digestivă.

Principalele acuze digestive ale pacientului cu boală Parkinson sunt constipația, balonarea și durerile abdominale (Georgescu, Ancușa, Georgescu, Ionita, & Reisz, 2016). Simptomele gastrointestinale preced în peste 50% din cazuri semnele motorii din boala Parkinson. Motilitatea tubului digestiv este alterată, evacuarea gastrică este eratică iar colonul are tulburări de peristaltică. Constipația este prezentă la circa 58% din pacienți (Georgescu, Ancușa, Georgescu, Ionita, & Reisz, 2016) și poate precede debutul bolii Parkinson cu până la 12 ani (Khalid & Morris, 2015). Se pare că bărbații care au unde peristaltice reduse (una sau mai puține pe zi) au un risc de patru ori mai mare de a face boala Parkinson în următorii 10 ani, față de cei care au una-două unde peristaltice zilnic. Pe lângă constipație mai apar senzațiile de evacuare incompletă, flatulență și balonarea. Grețurile și vărsăturile sunt prezente frecvent în tabloul tulburărilor gastrointestinale. În plus, pot apărea tulburări de deglutiție, unele atât de importante că pacientul necesită alimentație semisolidă.

Numeroasele acuze digestive de natură funcțională cum ar fi dureri, colici abdominale, senzație de balonare, indigestie determină prezentarea la gastroenterolog în repetate rânduri. Cel mai adesea, gastroenterologul nu identifică nicio cauză organică a suferințelor digestive. Pacienții cu boală Parkinson au o constipație cronică care precede cu ani de zile apariția bolii. În cursul evoluției constipația devine din ce în ce mai severă. Pe măsură ce depozitele de alpha synucleina se înmulțesc, pacientul poate să ajungă la complicații precum pseudo-obstrucția mecanică sau megacolonul. Sunt și pacienți care au alternări ale constipației cu diareea.

Braak stipulează de asemenea posibilitatea ca depozitele de Alfa synucleina să apară prima dată în pata galbenă din mucoasa olfactivă, din cavitatea nazală. În această formă de boală Parkinson cu debut în tracturile olfactive, hiposmia precede instalarea semnelor motorii cu mai mulți ani.

Stadiul II Braak

Semne și simptome non motorii vegetative. În a doua fază a depunerilor de alpha synucleină (corpi Lewy), se produce o alterare a funcțiilor vegetative reglate prin nervul vag și plexul solar. Stadiul II Braak corespunde cu acumularea de Alfa synucleina în plexul solar, nucleul dorsal al vagului, substanța reticulată și nucleii rafeului din trunchiul cerebral.

Tulburările vegetative asociate afectării nucleului dorsal al vagului, se manifestă în multiple planuri. Pacientul constată transpirație în exces, modificarea mirosului și calității transpirației. Pacientul are fața acoperită de un strat seboreic, probabil datorat tulburărilor vegetative a glandelor seboreice. Este posibil ca pacientul să aibă exces de secreție salivară. Totuși sialoreea poate fi dată și de deficitul de deglutiție pe care le are pacientul. O tulburare vegetativă a importantă, prezentă în stadiile medii și avansate de boală o reprezintă hipotensiunea ortostatică. Pacientul prezintă amețeli la ridicarea în ortostatism, senzație de întunecare a privirii și chiar cădere. Hipotensiunea ortostatică alterează calitatea vieții pacientului și îl predispune la căderi. Tulburările de reglare ale tensiunii arteriale în funcție de poziția corpului pot fi manifestate și prin tendința pacienților de a face hipertensiune arterială în poziție orizontală combinată cu hipotensiune ortostatică. Aceste tulburări se pot documenta prin măsurarea tensiunii în poziție culcat și în picioare dar și prin tilt test. Tilt testul se efectuează pe o masă balantă pe care se imobilizează pacientul și cu care se schimbă poziția din orizontal în vertical.

O altă tulburare vegetativă frecventă este disfuncția vezicală. Pacienții adeseori au nicturie independentă de adenomul de prostată. Pot avea senzație de evacuare urinară dificilă. Nevoie de a urina prea des sau accidente de incontinență. În boala Parkinson se constată o disfuncție sexuală complexă dată atât de modificări ale libidoului cât și de disfuncția erectilă sau ejacularea precoce. Femeile au modificări de libidou, dificultăți în atingerea orgasmului și pot resimți dispareunie (durere în timpul actului sexual) dată de uscăciunea mucoasei vaginale.

Tulburări senzitive. Ca urmare a contracturii musculare bazale (rigidității) pacienții dezvoltă fenomene senzitive diverse. Senzațiile neplăcute din picioare de la debutul somnului se numesc sindromul picioarelor neliniștite și pot reprezenta un prodrom care precede cu ani de zile boala Parkinson. Mai târziu rigiditatea duce la dureri pseudoreumatismale, mai ales cervicale dar și lombare. Inițial durerea are caracter pasager sau episodic, ulterior devine parte a vieții pacientului. Din cauza comorbidităților (polineuropatie diabetică, alcoolică sau polineuropatie post Levodopa) poate apărea o durere neuropată la nivelul membrelor inferioare cu caracter de înțepături, usturime, arsură greu de suportat de pacient. Unele senzații dureroase sunt responsive la Levodopa și se manifestă în perioadele OFF. OFF-ul senzitiv asociază și o stare psihică extrem de neplăcută de disperare, angoasă, tristețe și lipsă de speranță.

Tulburări de somn în boala Parkinson. Locus coeruleus (LC) este interconectat cu amigdala și funcționează generând noradrenalină. El activează sistemul nervos simpatic și declanșează răspunsul de fugă sau luptă în condiții de stres. Locus coeruleus (în latina pata albastră) este afectat în boala Parkinson, pigmentul întunecat numit neuromelanină poate fi vizualizat RMN. Totodată locus coeruleus și nucleii dorsal ai rafeului (DNR dorsal raphe nucleus) sunt componente importante ale sistemului reticulat activator ascendent (SRAA) responsabil pentru activarea corticală din perioada de veghe. Prin această influență LC și DNR intervin în reglarea somnului. Acești nucleii sunt afectați precoce în evoluția bolii Parkinson, imediat după afectarea bulbului olfactiv și generează tulburări ale somnului (Targa, Fagotti, Dominico, Chuproski, & Lima, 2020).

Tulburărilor de somn din boala Parkinson trebuie să li se acorde o atenție particulară pentru că sunt prezente înainte de debutul motor al bolii, însoțesc boala pe tot parcursul ei, sunt chinuitoare și diverse. În boala Parkinson se constată **insomnie** de adormire dar și de trezire, **somn fragmentat** cu dificultăți de readormire, cantitate redusă de somn, dar și **hipersomnie diurnă**, cauzată sau nu de apneea obstructivă de somn. Atacurile diurne de

somn nu lipsesc. Pacienții cu boala Parkinson pot avea un **somn neodihnit** sau senzație de deficit de somn deși măsurătorile cantitative demonstrează o durată satisfăcătoare a somnului.

Parasomniile sunt prezente de asemenea în boala Parkinson. Tulburarea comportamentală din timpul somnului REM, (**RBD** - REM behaviour disorder), constă în actarea visului. Ea apare la 25-58% din pacienții cu boală Parkinson, mai ales la bărbați (65-75% din cei cu BP și RBD sunt bărbați). În 20% din cazuri, tulburarea comportamentală de somn REM (RBD) debutează înaintea Parkinsonismului (Iranzo, 2014). În mod normal în timpul somnului REM (somn profund cu vise) există o hipotonie musculară deplină care împiedică orice tip de mișcare în timpul somnului REM. La pacienții cu boală Parkinson, mecanismul de menținere a hipotoniei musculare este decuplat și pacienții pun în act conținutul visului. Visele din boala Parkinson sunt vivide, cu imagerie impresionantă, înspăimântătoare și adeseori cu animale fioroase. Sub impresia visului, pacientul va lupta cu animalul din vis, va lovi cu mâinile și picioarele, uneori serios, partenerul de pat.

O altă tulburare de somn care precede boala Parkinson se numește **sindromul picioarelor neliniștite, (RLS-restless legs syndrome)**. Sindromul picioarelor neliniștite apare la 11,9% din pacienții cu boală Parkinson (Francesco & Puertas, 2014). Această tulburare a fost descrisă de Ekbom în 1945 în populațiile scandinave. Constă în senzații neplăcute în picioare care apar atunci când pacientul este în repaus sau se pune în pat și încearcă să adoarmă. Senzațiile neplăcute se resimt în gambe, coapse, brațe, picioare, glezne. Senzațiile neplăcute, uneori dureroase, obligă pacientul să se miște. Mișcarea are ca efect scăderea sau dispariția senzațiilor neplăcute. RLS obligă pacientul să se ridice din pat, să meargă, să-și maseze picioarele, să facă băi calde, băi reci sau alte ritualuri care diminuează senzația neplăcută. Compulsiunea de a mișca picioarele e atât de imperioasă că împiedică adormirea și somnul. De aceea RLS este încadrat ca tulburare de somn, respectiv parasomnie. Inițial tulburarea a fost considerată psihogenă, ulterior a fost pusă în relație cu polineuropatii sensitive, deficit de fier, și cu un deficit de dopamină la nivel medular prin disfuncția căilor descendente inhibitorii dopaminergice hipotalamo spinale. Sau descris de asemenea și mutații genetice implicate în generarea sindromului de picioare neliniștite. Boala poate avea caracter familial. Sindromul picioarelor neliniștite răspunde la agoniști dopaminergici suplimentarea cu fier și vitamine de grup B.

Tulburări psihice în boala Parkinson. Leziunile din nucleii trunchiului cerebral, Locus coeruleus (LC - noradrenergic), nucleul tegmental laterodorsal (LDT - acetil colinergic) și

nucleul dorsal al rafeului (DRN - serotoninergic) care au strâns legături cu sistemul limbic, produc pe lângă tulburările de somn, **anxietate și depresie**. În funcție de scalele folosite pentru diagnostic, incidența depresiei în boala Parkinson variază între 30-60%. Incidența mare a depresiei se explică și prin faptul că anumite simptome ale depresiei se suprapun pe semnele bolii Parkinson. Astfel anhedonia (lipsa plăcerii vieții, incapacitatea de a se bucura), oboseala marcată, insomnia, faciesul inexpressiv care poate fi confundat cu un facies trist, inhibiția motorie pot fi semne atât pentru boala Parkinson cât și pentru depresie. Pe de altă parte există o alterare a sistemelor noradrenergice, serotoninergice și Dopaminergice care generează o depresie organică. Ca și intensitate, depresia poate sau nu să interfere cu activitățile zilnice și poate sau nu să influențeze interacțiunile sociale. Depresia din boala Parkinson are anumite particularități: gânduri suicidare mai puține, delir de auto-învinovărire mai rar.

Anxietatea este și ea frecventă. Cifrele propuse pentru incidența anxietății variază mult, de la 30-80%. Hipertonia musculară și tremorul pot fi manifestări ale anxietății dar și ale bolii Parkinson. Anxietatea ca reacție a organismului la o amenințare se asociază cu senzația de tensiune musculară, încordare, transpirații, palpitații, înroșirea feței și alte simptome intestinale. Multe dintre semnele anxietății se regăsesc ca atare în boala Parkinson și pacientul decodează aceste simptome musculare ca și senzație de neliniște, îngrijorare, de presimțire a unui eveniment negativ sau încordare psihică. Anxietatea poate interfera sau nu cu activitățile zilnice sau sociale.

Apatia este un semn identificat precoce în boala Parkinson. Pacientul nu mai are dispoziție pentru activități deosebite, apoi își pierde interesul pentru activitățile uzuale. Nu mai este motivat, nu mai are inițiativă și nu mai dorește să facă lucruri, devine „leneș”.

Oboseala este un simptom frecvent în boala Parkinson. Pacienții se plâng de o oboseală permanentă, nelegată de efortul fizic. Oboseala poate fi primară, intrinsecă bolii, dar poate fi și secundară tulburărilor de somn, lipsei de antrenament, depresiei, medicației sau apatiei.

Stadii III, IV, și V Braak

În stadiile 4-5 ale bolii Parkinson, pacientul prezintă **tulburări cognitive**. Este afectată mai mult memoria de lucru și mai puțin memoria de scurtă și lungă durată. Pacientul execută lent sarcinile date și nu are destulă flexibilitate să treacă de la o etapă la alta a sarcinii administrate. Vorbim de un sindrom disexecutiv. Pentru a identifica disfuncțiile cognitive subtile de la începutul bolii Parkinson se folosesc teste speciale dedicate acestui scop. În

faze avansate disfuncția cognitivă devine treptat evidentă și circa 30-40% din pacienții cu boala Parkinson avansată vor avea declin cognitiv important.

În stadiile avansate de boală pacienții pe lângă **visele impresionante** pot avea iluzii (interpretare greșită a unor stimuli reali), **halucinații** mai ales vizuale dar și auditive, tactile, olfactive și gustative. Halucinațiile pot fi prezente spre seară la culcare, în general nu generează anxietate psihotică și pacientul se uită detașat la personajele din halucinații. Uneori, pacientul are impresia unei prezențe în cameră. Fenomenele halucinatorii pot fi recunoscute ca atare de pacient sau pacientul nu are discernământ asupra lor. Printre alte tulburările psihiatrice din boala Parkinson se notează **delirul paranoid** și depresia majoră. Pacienții parkinsonieni care au fenomene psihotice în evoluția bolii au rate crescute de afectare cognitivă (40% versus 25%) și au rate mai crescute de hipotensiune ortostatică (26% versus 14%) precum și rate semnificativ crescute de mortalitate de orice cauză (Savica, Turcano, Bower, Ahlskog, & Mielke, 2019).

Semne non-motorii legate de utilizarea medicației

O altă categorie importantă de tulburări motorii în boala Parkinson sunt cele legate de utilizarea medicației. Încă de la începuturile experienței cu levodopa, s-a constatat că aceasta produce grețuri, vărsături și o stare de disconfort general asemănătoare unei otrăviri lente. Pacientul poate acuza cefalee importantă și eventual confuzie. La doze mari, levodopa dar și agoniștii dopaminergici pot produce halucinații. În plus agoniști dopaminergici pot crea somnolență diurnă și adormiri bruște neașteptate.

O complicație de temut a dozelor mari de levodopa și de agoniști dopaminergici o reprezintă **tulburarea de control a impulsului** (ICD - Impuls Control Disorder) care se poate corela cu sindromul de dereglare dopaminergică. În tulburarea de control a impulsului pacientul poate să participe excesiv la jocuri de noroc (cazinou, bilete de loterie, păcănele), shopping compulsiv, colecționariism absurd, hobby-uri de demontare a obiectelor, de sortare sau organizare, poate să aibe dorințe sau interese sexuale absurde, ciudate sau excesive, hipersexualitate, interes pentru pornografie, masturbare, preocupări erotomane; toate cu consecințe importante în viața economică, socială și familială a pacientului. Risc mai mare de apariție a tulburării de control la impulsului o prezintă pacienții mai tineri care au trecut de adicție.

Sindromul de dereglare dopaminergică constă în tendința pacientului de a-și crește dozele de levodopa sau agoniști dopaminergici. Aceștia sunt folosiți ca veritabile droguri pentru a induce o stare de bine și energie.

Bibliografie:

1. O Sullivan, S., Williams, D., Gallagher, D., Massey, L., Silveira-Moryama, L., & Lees, A. (2008). Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord* *Jan*; 23 (1):101-6, doi: 10.1002/mds.21813.
2. Savica, R., Turcano, P., Bower, J., Ahlskog, J., & Mielke, M. (2019, sep). Survival and Progression in Synucleinopathy Phenotypes With Parkinsonism: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc*, 10.1016/j.mayocp.2019.04.010.
3. Braak, H., Del Tredici, K., Bratzke, H., Ham Clement, J., Sandmann-Kiel, D., & Rub, U. (2002). Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *Journal of Neurology*, iii1-iii5.
4. Georgescu, D., Ancușă, O., Georgescu, L., Ionita, I., & Reisz, D. (2016). Nonmotor gastrointestinal disorders in older patients with Parkinson's disease: is there hope? *Clinical Interventions in Aging*, 1601–1608.
5. Khalid, A., & Morris, H. R. (2015). Parkinson's disease: chameleons and mimics. *Pract Neurol*., Feb;15(1):14-25. doi: 10.1136/practneurol-2014-000849.
6. Targa, A., Fagotti, J., Dominico, P., Chuproski, A., & Lima, M. (2020). Sleep disturbances in Parkinson's disease. In P. R. Viktor, & C. R. Martin, *Diagnosis and management in Parkinson's Disease* (pp. 135-155). Academic Press.
7. Iranzo, A. (2014). Parasomnias. Comorbidities and special populations. In C. Bassetti, Z. Dogas, & P. Peigneux, *ESRS Sleep Medicine Textbook* (p. 400). Bonn: European Sleep Research Society.
8. Francesco, & Puertas, F. J. (2014). Sleep related movement disorders. Comorbidities and special populations. In C. Bassetti, Z. Dogas, & P. Peigneux, *ESRS Sleep Medicine Textbook* (p. 453). Bonn: European Sleep Research Society.

Sindroame parkinsoniene și sindroame Parkinson plus

Sindroame parkinsoniene

Sindroamele parkinsoniene sunt entități distincte de boală caracterizate printr-un sindrom parkinsonian, complet sau incomplet, tipic sau atipic, care nu este o boală Parkinson idiopatică. Sindroamele parkinsoniene deseori au o cauză bine definită și un model evolutiv diferit de boala Parkinson idiopatică. Vom enumera în continuare câteva sindroame parkinsoniene și caracteristicile lor importante.

Un sindrom parkinsonian important este **Parkinsonismul dat de intoxicația cu MPTP** (1 Metil-4-Fenil-1,2,3,6-Tetrahidropiridina). Acest compus (MPTP) ilustrează mecanismul toxic selectiv asupra neuronilor dopaminergici din substanța neagră. Intoxicația cu MPTP stă la baza unor modele de boală Parkinson deoarece produce parkinsonism atât la om cât și la primare. Toxicitatea MPTP a fost descoperită după consumul unui compus rezultat din sinteza ilicită a unui narcotic similar meperidinei (vândută ca heroină sintetică) la persoanele dependente de droguri. MPTP este un subprodus al procesului de sinteză a MPPP (1-methyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine), un analgezic, analog de Petidină/Mialgin). La persoanele care au consumat MPTP s-a constatat instalarea rapidă a unui sindrom parkinsonian tipic. Spre deosebire de boala Parkinson idiopatică, parkinsonismul dat de efectul toxic al MPTP-lui este oarecum stabil în timp neavând caracteristicile evolutive ale bolii Parkinson. În modelele de boală Parkinson realizate cu ajutorul MPTP la primare și la rozătoare nu se identifică corpii Lewy. De asemenea, tremorul de repaus, unul din semnele cardinale din boala Parkinson rareori se întâlnește în Parkinsonismul indus de MPTP (Meltzer & Deutch, 1999). Sunt și alte modificări importante din boala Parkinson care nu sunt induse de către MPTP. Prin urmare există dubii legate de implicarea unor toxine identice MPTP în etiopatogenia bolii Parkinson.

Parkinsonismul indus medicamentos. Medicamentele antipsihotice sau neuroleptice acționează prin blocarea receptorilor dopaminergici. Receptorii dopaminergici sunt implicați în apariția fenomenelor psihotice respectiv a halucinațiilor din schizofrenie. Primul antipsihotic descoperit a fost clorpromazina în anul 1953 (de către Laborit, Delay și Denicker, în Franța) (Meltzer & Deutch, 1999). O serie de antipsihotice blochează neselectiv receptorii dopaminergici și au ca efect secundar un parkinsonism post medicamentos. Parkinsonismul

indus medicamentos este cel mai adesea întâlnit în tratamentul cu neuroleptice dar și alte medicamente s-au dovedit a produce parkinsonism. Proclorperazina, Metoclopramidul, Flufenazina, Haloperidolul, Valproatul de Sodiu, Cinarizina, Flunarizina, Rezerpina sunt câteva exemple de medicamente ce induc parkinsonism. Antidepresivele, blocanții canalelor de calciu, prokinetice gastrointestinale, medicația antiepileptică pot sta la baza apariției unui parkinsonism sau la declanșarea unei boli Parkinson propriu zise. Discontinuuarea medicației cauzatoare a manifestărilor parkinsoniene poate conduce la ameliorarea simptomelor. Totuși o parte din pacienți continuă să aibă manifestări parkinsoniene și după întreruperea tratamentului. Aceștia probabil, vor dezvolta o boală Parkinson. Spre deosebire de boala Parkinson idiopatică, parkinsonul indus medicamentos are mai mai degrabă dischinezii oro mandibulare și mai rar tremor de repaus (Shiraiwa, Tamaoka, & Ohkosi, 2018).

Parkinsonismul post infecțios este întâlnit rar în prezent. În timpul primului război mondial o epidemie de encefalită letargică numită și Von Economo a afectat cu precădere America și Europa. Ulterior, la supraviețuitorii acestei encefalite s-a constatat apariția unui parkinsonism rigid, caracterizat prin distonie segmentară (cranial), crize vegetative, crize oculogire și afectare cognitivă. Parkinsonismul postinfecțios este o Tauopatie pură fără corpi Lewy sau alpha-synucleină.

O altă entitate dezbătută care poate fi încadrată ca sindrom parkinsonian este **parkinsonismul aterosclerotic sau vascular**. Se presupune că leziuni lacunare la nivelul nucleilor bazali ar determina un Parkinson cu anumite caracteristici. Entitatea este discutată deoarece boala cerebro-vasculară este frecventă și se poate asocia unei boli Parkinson propriu zise. Pe de altă parte, studii morfopatologice arată prezența corpiilor Lewy în structurile celulare ale pacienților presupuși a avea parkinsonism vascular. Parkinsonismul vascular se manifestă predominant în jumătatea inferioară a corpului, prin tulburare de mers la care se adaugă manifestări pseudobulbare, incontinență și declinul cognitiv. Toate acestea proporționale cu gradul de afectare vasculară.

În **hidrocefalia cu presiune normală** (normal pressure hidrocefalia - NPH) apare un sindrom parkinsonian caracterizat prin tulburări de mers, incontinență urinară și declin cognitiv. Identificarea aceste entități este valoroasă deoarece unii pacienți pot beneficia de implantul unui shunt ventriculo- peritoneal ce ajută la reglarea presiunii intraventriculare. Sunt date care arată o ameliorare importantă a mersului și declinului cognitiv după scăderea presiunii LCR prin puncții lombare evacuatorii.

Fenomene parkinsoniene s-au identificat și după **intoxicația cu monoxid de carbon**. O serie de metale grele precum manganul, cromul pot produce un sindrom parkinsonian.

Sindroame Parkinson Plus

Sindroamele Parkinson plus sunt un grup heterogen de boli caracterizate prin prezența unui sindrom parkinsonian cu răspuns prost la levodopa, caracteristici morfopatologice distincte de cele ale bolii Parkinson și prognostic rezervat. Din punct de vedere clinic, debutul sindroamelor Parkinson Plus este simetric, au tremor atipic sau infrecvent, rigiditate importantă în musculatura axială. Asociază fenomenul de *alien limb*, ataxie, semne piramidale, cerebeloase, disfuncție cognitivă, sau paralizii oculare. Dintre sindroamele Parkinson Plus, relativ frecvente sunt paralizia supranucleară progresivă (PSP), atrofia multisistemică (multiple system atrophy-MSA), demența cu corpi Lewy (Lewy body disease - DLB), mai puțin frecvente sunt Degenerarea ganglionică cortico bazală (cortico-basal ganglionic degeneration -CBGD), demența frontotemporală cu cromozom 17 (frontotemporal dementia with chromosome 17 -FTDP-17), boala Pick, complexul parkinson-demența din Guam, degenerescența pallido-nigrală, boala Wilson și varianta rigidă de boală Huntington.

Atrofia multisistemică (multisystem atrophy - MSA), denumită astfel deoarece afectează atât nucleii bazali cât și alte structuri nervoase, se caracterizează printr-un sindrom parkinsonian non-responsiv la levodopa, o evoluție mai rapidă, tulburări vegetative pregnante, disfuncție vezicală, apariția precoce a unei disfuncții cognitive și tulburări importante de ortostatism și mers. În cadrul atrofiei multisistemice se disting câteva varietăți de boală în funcție de semnele care predomină în tabloul clinic. Una din primele variante descrise (1960) este sindromul **Shy Drager** caracterizat prin sindrom parkinsonian, hipotensiune ortostatică, incontinență urinară, și disfuncție cognitivă. Hipotensiunea ortostatică este definită prin scăderea tensiunii arteriale cu cel puțin 30mm Hg pentru tensiunea sistolică și cu 15mm Hg pentru tensiunea diastolică, la trei minute după ridicarea din clinostatism în ortostatism. Hipotensiunea arterială ortostatică poate fi simptomatică sau asimptomatică. Incontinența urinară, evacuarea incompletă a urinei și disfuncția erectilă sunt semne precoce în sindromul shy Drager. O altă variantă de atrofie multisistemică este cea în care pe lângă parkinsonism are fenomene cerebeloase importante - **MSA-C**. În această variantă, parkinsonismul se asociază cu tremor de acțiune, ataxie cerebeloasă și instabilitate posturală prezentă de la începutul bolii. Atrofia multisistemică varianta cerebeloasă a fost

denumită în trecut ca Atrofie olivo ponto cerebeloasă. Un alt tip de atrofie multisistemică este cea în care predomină fenomenele parkinsoniene (**MSA-P**). În această variantă sindromul parkinsonian este dublat de o instabilitate posturală ce apare precoce în evoluția bolii, tremorul este mai rar, și apar discrete semne piramidale precum semnul Babinski, sau hiper-reflexia osteotendinoasă.

Material educațional pentru pacienți:

<https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Education/Patient-Education/Corticobasal-Degeneration/pat-Handouts-CBD-Romanian-v2.pdf>

Paralizia supranucleară progresivă (PSP) sau sindromul Steele Richardson Olszewski, boală degenerativă de nucleii bazali, caracterizată prin pareza progresivă a privirii, parkinsonism, instabilitate posturală și demență. Pacientul are dificultăți la privirea voluntară verticală apoi și orizontală. Pareza supranucleară progresivă este o boală rară a creierului. Cea mai frecventă manifestare la debutul bolii este reprezentată de tulburările de echilibru în mers. Pacienții pot avea căderi neașteptate fără pierdere de cunoștință pot avea un mers anormal, rigiditate și bradikinezie. Pe măsură ce boala evoluează apar tuburări de control pentru mișcările globilor oculari^[14]. Mișcările globilor oculari devin lente pacientul are dificultăți de a privi în sus și în jos, dificultăți de control al pleoapelor, are tendința de a mișca capul pentru a privi în diferite direcții, poate prezenta închiderea involuntară a ochilor, clipit prelung sau infrecvent, dificultăți în deschiderea ochilor și incapacitatea de a menține contactul vizual în timpul conversației. În afara tulburărilor oculomotorii și motorii pacienții cu pareză supranucleară progresivă au modificări ale dispoziției psihice și comportamentului. Pot fi depresivi, apatici, pot avea modificări în modul de gândire, în rezolvarea problemelor, pot avea dificultăți în găsirea cuvintelor, pierderea interesului pentru activități plăcute obișnuite și tulburări de memorie. Pacientul râde și plânge brusc sau are ieșiri furioase fără cauză evidentă. Se constată și tulburări de personalitate. Pacientul gândește încet, are vorbire ștearsă monotonă încetinită, are dificultăți de înghițire a alimentelor solide și lichide iar expresia facială este imobilă ca o mască.

Pareza supranucleară progresivă (PSP) diferă de boala Parkinson prin mișcările globilor oculari care sunt afectate semnificativ în PSP și mai puțin în Parkinson, prin faptul că pacienții tind să cadă pe spate, au rigiditate preponderent axială, au probleme de înghițit și

⁴ Mișcările oculare normale sunt sacadice, rapide, de îndreptare a privirii către un stimul de interes sau de urmărire lentă a unui obiect în mișcare

de vorbire mai importante și mai severe decât în Parkinson. Tremorul este rar în PSP și frecvent în boala Parkinson. Semnele parkinsoniene nu răspund suficient de bine la levodopa.

Etiologia bolii nu este cunoscută. Se presupune o modificare și o generare de proteine Tau care difuzează în celulele sistemului nervos din aproape în aproape. Ca ipoteze etiologice se presupune:

- existența unui agent infecțios latent care se manifestă după decade (similar boli Creutzfeldt Jakob),
- mutații genetice aleatorii,
- expunerea la un toxic alimentar, din apă sau aer care în mod lent distruge anumite arii vulnerabile din creier,
- alterarea celulelor nervoase determinată de radicali liberi și molecule reactive de oxigen.

PSP nu beneficiază de un test diagnostic specific. Diagnosticul se pune pe anamneză, evoluție și examenul obiectiv neurologic.

PSP nu are tratament specific dar se pot încerca medicamentele antiparkinsoniene cu rezultate slabe și de scurtă durată. Se poate folosi toxina botulinică pentru fenomenele de blefarospasm și anumite medicamente antidepresive pot ajuta la ameliorarea durerii și scăderea hipersalivației. Ca tratament nemedicamentos se pot folosi diverse dispozitive îngreunate pentru stabilizarea mersului, ochelari speciali bifocali sau prisme pentru pacienții care nu pot privi în jos, exerciții fizice pentru a menține articulațiile libere. Gastro-stoma se impune atunci când tulburările de deglutiție sunt severe și pacientul este la risc de a se îneca și a face pneumonie de aspirație. Prognosticul este prost; pacienții devin din ce în ce mai afectați în 3 - 5 ani de la debut. Complicațiile obișnuite sunt pneumonia, înecatul cu alimente, traumatisme craniene și fracturi secundare căzăturilor frecvente.

Material educațional pentru pacienți:

<https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Education/Patient-Education/Progressive-Supranuclear-Palsy-PSP/pat-Handouts-PSP-Romanian-v1.pdf>

Boala cu corp Lewy a fost descrisă prima dată de către Okazaki în 1961. Din punct de vedere morfofopatologic se constată prezența corpilor Lewy în asocierie cu plăcile senile cu beta amyloid. Tabloul clinic este reprezentat de un sindrom demential însoțit de fenomene parkinsoniene. În general debutul este cu afectare cognitivă și instalarea ulterioară a

fenomenelor parkinsoniene. Caracteristicile bolii sunt halucinațiile vizuale și o sensibilitate deosebită la neuroleptice. Anumiți pacienți au importante tulburări de somn iar alții au frecvente căderi și episoade sincopale. Sunt și pacienți cu mioclonus și deteriorare rapidă. Corpii Lewy se găsesc în cortex și în ganglionii bazali și sunt formați din ubiquitin. Managementul terapeutic este dificil deoarece medicația antiparkinsoniană poate ajuta la ameliorarea akineziei dar accentuează halucinațiile și confuzia. Medicația neuroleptică agravează sindromul extrapiramidal și funcția cognitivă.

Boala Wilson (degenerescenta hepato-lenticulară) este o boala genetică autosomal recesivă cauzată de depunerea cuprului în ficat, nucleii bazali, membrana Descemet din cornee și rinichi. Depunerea cuprului este determinată de deficiența Ceruloplasminei, care este o proteină transportoare a ionilor de cupru dinspre țesuturi spre excreția biliară. Depunerile de cupru sunt cumulative și duc la distrugerea celulelor hepatice, a celulelor din nucleii bazali și la colorarea brună a irisului în periferie (inel Kayser Fleischer). Defectul genetic este localizat pe brațul lung al cromozomului 13 (13q) care s-a dovedit că alterează gena ATP transportoare de Cupru în ficat. Clinic boala se caracterizează prin afectare hepatică (până la ciroză) și un sindrom panstriat care unește semne paleostriate parkinsoniene cu semne neostriate de tip coreic. Debutul bolii este în prima decadă de viață cu semne de afectare hepatică (dureri abdominale, epuizare, vărsături, ascită, icter, edeme ale membrelor inferioare, prurit, cefalee migrenoasă, insomnie). Obiectiv se constată hepatosplenomegalie, icter, anemie hemolitică, inel Kayser Fleischer. Semnele neuropsihice apar mai târziu în a treia a patra decadă de viață și constau în modificări de personalitate, anxietate, tremor, rigiditate, ataxie, facies imobil, tulburări de vorbire, mișcări involuntare de tip atetozic sau coreo-atetozic, halucinații vizuale sau auditive.

Boala Wilson netratată este fatală. Tratamentul constă în blocarea absorbției cuprului în intestin, dietă cu alimente sărace în cupru și chelatori de cupru (d-penicilamina, trientina și tetrathio-molibdatul de amoniu).

<https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Education/Patient-Education/Wilsons-Disease/WilsonsDiseaseRomanian.pdf>

Bibliografie:

1. Meltzer, H. Y., & Deutch, A. Y. (1999). Clinical Aspects of Scizofrenia. In G. Siegel, B. Agranoff, & R. Albers, *Basic Neurochemistry: molecular, Cellular and Medical Aspects*. Philadelphia: Lippincott-Raven.
2. Shiraiwa, N., Tamaoka, A., & Ohkosi, N. (2018). Clinical features of drug induced Parkinsonism. *Neurolol Int*, 7877.
3. Khalid, A., & Morris, H. R. (2015). Parkinson's disease: chameleons and mimics. *Pract Neurol* ., Feb;15(1):14-25. doi: 10.1136/practneurol-2014-000849.
4. Chaudhry HS, Anilkumar AC. Wilson Disease. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441990/>

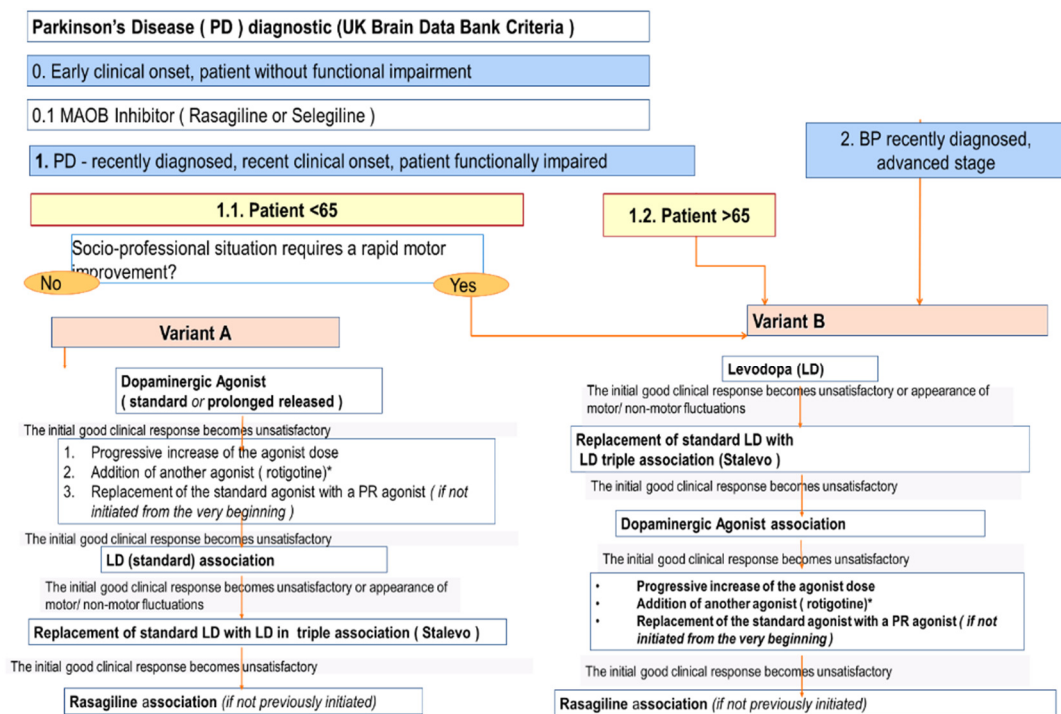
Boala Parkinson: Tratamentul medicamentos și intervențional

Tratamentul bolii Parkinson este complex. Cuprinde mai multe soluții terapeutice în funcție de stadiul bolii și de particularitățile pacientului. Abordarea terapeutică a bolii Parkinson cuprinde tratamentul medicamentos al bolii, tratamentul intervențional și asistat de dispozitiv, tratament modificador al bolii, tratamentul simptomelor adiționale și proceduri de recuperare fizică.

Tratamentul medicamentos

În prezent, tratamentul medicamentos nu este de tip fiziopatologic, este doar un tratament de substituție. Tratamentul fiziopatologic ar implica o medicație care blochează boala sau o vindecă definitiv. Acest deziderat nu este încă atins. Tratamentul actual, nu vindecă și nici nu stopează boala dar are calitatea de a prelungi viața pacientului până aproape de normal. În plus calitatea vieții este mult ameliorată. În perioada de dinaintea descoperirii tratamentului speranța de viață a pacientului cu boala Parkinson era de circa 7 ani de la stabilirea diagnosticului. În prezent speranța de viață se apropie de normal.

Tratamentul bolii Parkinson la debut trebuie să țină cont de vârsta pacientului la diagnostic, semnele motorii, simptomele non-motorii, gradul de declin funcțional, bolile preexistente, trăsăturile de personalitate, și de medicația concomitentă utilizată. De asemenea se ține cont de puterea de control a simptomelor pentru diferite medicamente antiparkinsoniene, de efectele secundare pe care le au, de tolerabilitatea lor precum și de efectul potențial asupra evoluției bolii. Deoarece principalul mediator implicat în boala Parkinson este dopamina (DA) medicația pentru boala Parkinson vizitează acoperirea deficitului de dopamină. Pentru aceasta se folosește un precursor al dopaminei (levodopa), medicamente care stimulează receptorii dopaminergici, sau medicamente care blochează degradarea dopaminei. Metabolismul precursorilor dopaminei și metabolismul dopaminei sunt complexe de aceea medicația poate interveni în mai multe etape ale sintezei și respectiv degradării dopaminei.



5

Levodopa (L-Dopa)

Levodopa este standardul de aur în tratamentul bolii Parkinson. Se folosește levodopa deoarece este un compus care spre deosebire de dopamină poate traversa bariera hematoencefalică. Levodopa odată intrată în creier se transformă în dopamină și astfel poate compensa deficitul dopaminergic de la nivelul substanței negre și a nucleilor bazali.

Levodopa administrată oral are efecte dopaminergice nu numai la nivelul creierului ci are efecte și la nivelul tubului digestiv. Levodopa ajunsă în tubul digestiv este degradată în mare măsură de către dopa decarboxilaza (DDC) locală și transformată în dopamina. Dopamina astfel produsă are efecte dopaminergice periferice (greață, vărsături, disconfort abdominal, sau tulburări de ritm cardiac) care sunt greu de suportat de către pacienți. Degradarea Levodopei prin dopa decarboxilare consumă o parte importantă din substanța administrată astfel că sunt necesare 5-7g de Levodopa pentru a rămâne totuși o cantitatea suficientă pentru a traversa bariera hematoencefalică.

⁵ Ghidul de terapie în trepte al bolii Parkinson propus de Societatea Română de Neurologie

Ca urmare a acestui neajuns L-Dopa nu se administrează singură ci împreună cu un inhibitor de dopa decarboxilaza (DDC-I). În mod curent se folosesc ca blocanți de dopa decarboxilaza Benserazida și Carbidopa. În diverse preparate L-dopa se află în raport de 4/1 sau 10/1 față de inhibitorii de decarboxilaza. Aceste combinații care conțin levodopa și inhibitori de dopa decarboxilază blochează enzima de degradare din tubul digestiv și permite o biodisponibilitate bună pentru sistemul nervos central, astfel că dozele suficiente sunt de 100 - 300 mg L-dopa pe doză. Levodopa din produsele cu inhibitori de dopa decarboxilaza se metabolizează rapid. Timpul de înjumătățire este scurt, ceea ce face ca durata de acțiune a medicației să fie scurtă, de 3-4-5 ore. Aceasta impune o administrare relativ frecventă a medicamentului, incomodă pentru pacienți. În primii ani de evoluție ai bolii, rezerva internă de dopamină este suficientă pentru a se menține continuitatea efectului terapeutic chiar dacă medicația este administrată mai rar.

Pe măsură ce neuronii dopaminergici din substanța neagră se distrug, rezerva internă de dopamină este din ce în ce mai scăzută și nu mai este capabilă să asigure continuitatea efectului. În fazele mai avansate de boală medicația trebuie fragmentată în 4, 5, sau 6 doze la interval de 3 până la 5 ore. Totuși, deși fragmentate dozele la un interval relativ scurt de timp, se observă o discontinuitate a efectului medicației. Sunt perioade în care pacientul funcționează foarte bine (este în ON) fiind acoperit dopaminergic și perioade în care pacientul are simptome motorii importante (este în OFF). Fenomenul acesta se numește ON-OFF, pentru că este similar unui proces de pornit-oprit. Perioadele OFF sunt greu suportate de către pacienți pentru că în OFF au dificultăți cu îmbrăcatul (1 din 3), au dificultăți de comunicare (1 din 5), au probleme în realizarea igienei personale (1 din 5) și au probleme de deplasare (1 din 5).

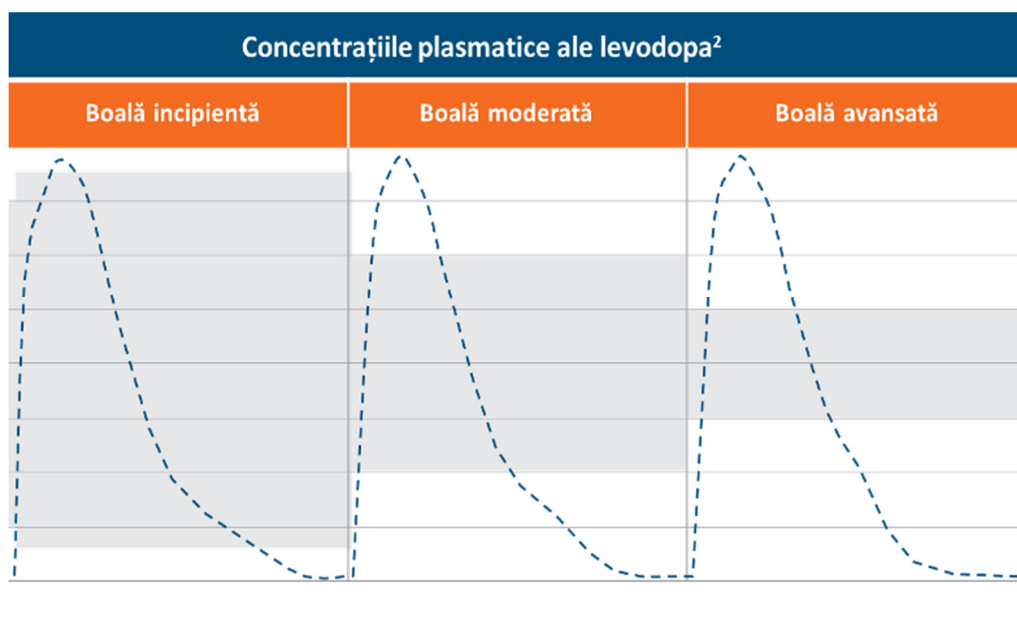
Inhibitor de DDC	Produse	Dozaje	Observații
Benserazida	MADOPAR 200/50	200 mg L-dopa+50 mg Benserazida	
	MADOPAR 100/25	100 mg L-dopa+25 mg Benseraziada	
	MADOPAR HBS	100 mg L-dopa+25 mg Benseraziada	Eliberare lentă
Carbidopa	ISICOM	250 mg L-dopa+25 mg Carbidopa	
	SINEMET 100/25	100 mg L-dopa+25 mg Carbidopa	
	SNEMET CR 200/50	100 mg L-dopa+25 mg Carbidopa	Eliberare lentă
	NAKOM 200/50	200 mg L-dopa+50 mg Carbidopa	
	NAKOM 250/25	250 mg L-dopa+25 mg Carbidopa	
Carbidopa și Entacapone	Stalevo 50/12,5/200	50 mg Levodopa+12,5 mg Carbidopa+ 200 mg Entacapone	Trigelan 50/12,5/200
	Stalevo 100/25/200	100 mg Levodopa+25mg Carbidopa+ 200 mg Entacapone	Trigelan 100/25/200
	Stalevo 150/37,5/200	150 mg Levodopa+37,5mg Carbidopa+ 200 mg Entacapone	Trigelan 150/37,5/200
	Stalevo 200/50/200	200 mg Levodopa+50mg Carbidopa+ 200 mg Entacapone	Trigelan 200/50/200

Pentru a prelungi efectul Levodopei și a elimina fluctuațiile motorii de ON-OFF, se poate adăuga la combinația de levodopa cu inhibitor de dopa-decarboxilaza (DDC) încă un inhibitor COMT (catechol-O-metiltransferaza), enzimă care degradează prin metilare

dopamina, noradrenalina, epinefrina și Levodopa. Prin blocarea degradării levodopei și a dopaminei, efectul medicației se prelungește astfel că se obține o stimulare dopaminergică pe o perioadă prelungită.

Inhibitorul de COMT utilizat în prezent se numește Entacapone (Comtan). Acesta poate fi adăugat la schema terapeutică ca atare sau este parte componentă a preparatului care combină levodopa carbidopa și entacapone. Primul produs cu această formulă s-a numit Stalevo. Pe piață este produsul Trigelan sau Levodopa-Carbidopa-Entacapone in diverse dozaje. După cum se vede în tabel, la tripla asociere Levodopa-Carbidopa-Entacapone, se menține raportul de 4:1 pentru Levodopa-Carbidopa dar inhibitorul de COMT (Entacapone) rămâne la doza fixă de 200 mg pentru fiecare doză administrată.

Tratamentul cu levodopa dă rezultate spectaculoase în primii ani de utilizare. Această perioadă se numește „luna de miere” („honeymoon”) pentru că pacientul nu resimte efectele bolii. După câțiva ani de la debutul tratamentului apar efecte secundare de termen lung ale medicației. Ca urmare a stimulării dopaminergice discontinue se produc modificări la nivelul receptorilor dopaminergici care devin hipersensibili iar consecința clinică acestui fenomen este apariția unor diskinezii de vârf de doză. Diskineziile de vârf de doză sunt mișcări involuntare de tip coreic ce se suprapun pe motricitatea normală. După cinci ani de la inițierea tratamentului cu Levodopa se constată la circa jumătate din pacienți apariția unor mișcări involuntare de tip coreic numite dischinezii de vârf de doză. Dacă în prima fază a stadiului avansat de boală diskineziile de vârf de doză apar regulat, la un anumit interval de timp după administrarea medicației, în faze avansate a stadiului avansat această ritmicitate se pierde și pacientul poate avea dischinezii total neregulate, neprevăzute și neplăcute. Diskineziile ușoare sunt suportate bine de pacienți și preferate de aceștia în locul perioadelor OFF. Pentru a amâna apariția acestui fenomen (dischinezii de vârf de doză) ghidurile actuale prevăd inițierea terapiei antiparkinsoniene cu alte clase de medicamente (inhibitori de MAO-B, agoniști dopaminergici) și nu cu Levodopa, pentru a amâna apariția diskineziilor.



Perioadele OFF constau în revenirea sau agravarea simptomelor motorii sau non motorii în ciuda tratamentului. 40% din pacienții cu boala Parkinson au perioade OFF după 4 ani de la inițierea tratamentului cu levodopa, iar 70% din pacienți au episoade de OFF după nouă ani de la debutul tratamentului. Perioade OFF pot fi previzibile sau imprevedibile. Tipul și severitatea simptomelor variază de la un moment la altul. Perioadele OFF pot debuta gradual sau brusc. Se descriu:

- OFF matinal - agravarea simptomelor este evidentă înainte de prima doză,
- ON întârziat - timp îndelungat până la intrarea în acțiune a Levodopei,
- Wearing OFF - reapariția simptomelor pe măsură ce efectul unei doze de levodopa dispare (epuizarea efectului medicației);
- OFF brusc - pierderea controlului simptomelor brusc și întâmplător;
- Eșecul unei doze - atunci când nu se obține nici un efect antiparkinsonian după administrarea medicației cel mai adesea cauzat de o evacuare gastrică întârziată.

Pentru managementul perioadelor OFF se încearcă utilizarea produselor de levodopa cu eliberare lentă, adăugarea unui inhibitor COMT, adăugarea unui inhibitor MAO-B, utilizarea unui antagonist adenosin A2A (din această clasă fac parte cafeina, teofilina, istradefyllinae - Nourianz), medicație de salvare la nevoie (injecții subcutanate cu Apomorfina), și preparate cu amantadina cu eliberare lentă.

⁶ Fluctuațiile concentrației plasmatice a Levodopei în funcție de stadiul bolii - fenomenul de ON-OFF.

Inhibitori de monoamino-oxidază de tip B

O clasă de medicamente cu care se poate iniția tratamentul în boala Parkinson în fazele ei incipiente este reprezentată de inhibitorii de monoamino-oxidază tip B (MAO-B). Reprezentanții acestei clase sunt Selegilina, Rasagilina și Safinamida. Dacă dopa-decarboxilaza (DDC) realizează degradarea levodopei în periferie, monoamino-oxidaza tip B degradează aminele biogene printre care și dopamina. Prin bolcarea degradării dopaminei de către MAO-B se asigură o biodisponibilitate crescută a dopaminei la nivelul receptorilor. Monoamino-oxidaza de tip A metabolizează tiramina, norepinefrina (N-Adr), serotonina (5-HT) și dopamina. Spectrul mai larg de acțiune al MAO-A diferă de spectrul MAO-B care este mai selectivă și mai specifică dopaminei. Inhibitorii MAO-A se folosesc în tratamentul depresiei deoarece cresc disponibilitatea serotoninei și a noradrenalinei pentru receptorii serotoninergici respectiv noradrenergici.

Rasagilina (Azilect 1 mg/zi), are dovezi de amânare a agravării bolii Parkinson. Efectul ei asupra semnelor motorii din boala Parkinson este mai puțin potent. De aceea este utilizată în stadiile incipiente de boală când simptomatologia este discretă și nu este necesară o acoperire semnificativă a semnelor motorii. De asemenea, se folosește în stadii avansate ale bolii când se ajunge la o limită a posibilităților terapeutice. Inhibitorii de monoamino-oxidază tip B se consideră că au efect neuroprotectiv. Se pot folosi și în tratamentul disfuncției cognitive a vârstnicului deoarece îmbunătățesc atenția, scad stresul oxidativ care lezează celulele nervoase, ameliorează depresia și ameliorează declinul cognitiv legat de vârstă. **Safinamida** (Xadago) este un produs care nu este înregistrat încă în România. Safinamida se folosește ca terapie adițională pentru boala Parkinson avansată, atunci când perioadele OFF sunt severe și se pare că ajută în durerea din boala Parkinson. **Selegilina** (Selegos) este primul produs antiparkinsonian pus pe piață din această categorie și se administrează în doză de 5 mg de două ori pe zi.

Agoniștii dopaminergici

Două clase importante de agoniști dopaminergici sunt în uz. O clasă sunt derivați de ergotamină și o altă clasă sunt agoniști dopaminergici non-ergolinici.

- Derivații de ergoamina (agoniști dopaminergici ergolinici) cu utilitate în tratamentul bolii Parkinson sunt Apomorfina, Bromocriptina, Cabergolina (Dostinex), Piribedil (Pronoran), Lisurid și Pergoild. Această clasă de medicamente a fost parțial

abandonată datorită riscului de a induce fibroză retroperitoneală și fibroză valvulară în tratamentele pe termen lung. **Apomorfina** se folosește sub formă de injecții subcutanate ca formulă de salvare la pacienții care au fenomene OFF severe și frecvente. **Bromocriptina** și **Cabergolina** sunt folosite în plus pentru inhibarea lactației din tumorile hipofizare secretante de prolactină.

- Agoniștii dopaminergici non-ergolinici sunt **ropinirol** (Requip 1-16 mg/zi), **pramipexol** (Mirapexin 0,16-3,15 mg/zi), și **rotigotina** (Neupro 2-16 mg/zi).

Avantajul agoniștilor dopaminergici este dat de faptul că au timpi de înjumătățire îndelungați și suportă administrări mai rare. Asigură o stimulare dopaminergică persistentă nefluctuantă; ceea ce, se presupune că previne fluctuațiile motorii din tratamentul pe termen lung cu levodopa. Agoniștii dopaminergici acționează direct asupra receptorilor de dopamină, structura lor fiind oarecum asemănătoare cu cea a dopaminei. Agoniștii dopaminergici influențează o serie de semne non-motorii din boala Parkinson. Sunt eficienți în depresia din boala Parkinson, ameliorează tulburările de somn și sindromul picioarelor neliniștite (RLS). Efectul de lungă durată previne fenomenul OFF pentru deglutiție și ameliorează tulburările de înghițire. Principalele neajunsuri ale agoniștilor dopaminergici sunt legate de potențialul lor de a produce halucinații la persoanele în vârstă, induc hipersomnie diurnă cu adormire bruscă în timpul zilei și pot determina tulburări de control al impulsului de tip *gambling* (*dependență de jocuri de noroc*), *shopping* compulsiv, colecționarism absurd, hipersexualitate anormală, interes exagerat pentru pornografie și așa mai departe.

Amantadina

Amantadina (Viregyt 2x100 mg/zi) este un produs antiviral utilizat pentru tratamentul gripei de tip A. A fost pusă pe piață în 1976 ca antiviral și ulterior a dovedit un efect antiparkinsonian. În prezent se utilizează pentru tratamentul dischineziilor de vârf de doză legate de administrarea pe termen lung a levodopei. Off label (în afara indicației oficiale), se utilizează pentru tratamentul oboselii din scleroza multiplă precum și în recuperarea funcțională după traumatismele craniene.

Anticolinergice

Anticolinergicele au fost utilizate în boala Parkinson încă din al Doilea Război Mondial. Primul produs utilizat pentru controlul parkinsonului au fost atropina și extractele de Belladonna. Anticolinergicele sunt utile în controlul tremorului, reechilibrând balanța dintre dopamină și acetilcolină. Pe piață se găsește **Trihexifenidil** (Romparkin 3x2mg/zi). Anticolinergicele produc uscăciunea gurii, de aceea pot fi utile în hipersalivația pe care o are

pacientul cu boală Parkinson. Nu se folosesc frecvent deoarece induc tulburări psihice, confuzie și declin cognitiv.

Tratament intervențional în boala Parkinson

În stadii avansate de boală când rezerva dopaminergică este foarte scăzută, când apar complicațiile de termen lung ale bolii, managementul devine dificil. Se încearcă o reducere a fluctuațiilor motorii și a dischineziilor de vârf de doză. Acest lucru se poate realiza până la un punct, prin reajustarea dozelor și a ritmului administrării, prin adăugarea de produse suplimentare în schema terapeutică de bază. Cu toate acestea, se ating limite care impun abordări moderne complexe. Sunt cinci posibilități de ameliorarea simptomatologiei la pacientul parkinsonian în stadii avansate: stimularea cerebrală profundă (DBS - Deep Brain Stimulation), pompa de DuoDopa sau Lecigon cu administrare jejunală, pompa cu Apomorfina sau ProDuodopa pentru administrare subcutanată .

DBS

Stimularea cerebrală profundă (deep brain stimulation -DBS) se realizează prin implant de electrozi în structurile nucleilor bazali și stimulare electrică a acestor structuri. Prin stimulare electrică se generează potențiale de acțiune (PA) care generate țintit, mimează efectul dopaminergic. Statusul motor al pacientului se ameliorează, scade necesarul de levodopa și calitatea vieții este mai bună. Intervenția chirurgicală presupune plasarea electrodului în poziție optimală și fixarea lui de calota craniană. Recomandarea pentru stimulare cerebrală profundă se adresează pacienților mai tineri, care sunt activi, care nu au disfuncție cognitivă, și nu au tulburări psihice. Ca efecte secundare nedorite sunt notate efectele periprocedurale, hemoragii, infecții, și efectele secundare pe termen lung cum ar fi deplasarea unui electrod și tulburarea depresivă. Procedura se face doar în centre cu experiență cu dotare adecvată și cu o echipă interdisciplinară specializată pentru această intervenție.

Pompa cu DuoDopa

Pompa cu Duodopa presupune pomparea unui gel conținând DuoDopa direct în jejun. Pompa este aptă să introducă cantități extrem de bine dozate și constante în jejun. Administrarea intrajejunală este impusă de faptul că levodopa nu se absoarbe în stomac și are un timp de înjumătățire scurt, care necesită doze repetate. Deoarece absorbția este jejunală apar vârfuri de doză la evacuarea stomacului și o stimulare dopaminergică pulsatilă care favorizează fluctuațiile motorii din stadiile avansate de boală. Pentru a surmonta aceste

neajunsuri s-a creat această pompă care împinge controlat gelul de duodopa (levodopa special formulată) direct în intestinul subțire. Ca și contraindicație a pompei cu Duodopa gel intestinal se notează doar disfuncția cognitivă care împiedică pacientul să învețe utilizarea pompei și poate determina accidente și manipulare inadecvată. Ca efecte secundare se notează o polineuropatie senzitivo-motorie la gelul intestinal și o scădere semnificativă în greutate. Tubulatura poate suferi deplasări din jejun și se poate rupe sau altera. Tubulatura poate fi înlocuită relativ ușor. La inserția pompei pot apare infecții locale dacă igiena nu este bine realizată.



Pompa cu Lecigon

Funcționează pe același principiu ca și cea cu Duodopa cu deosebirea că preparatul pompat conține și inhibitor de COMT și pompa este de dimensiune mai mică. Și ea realizează o infuzie continuă de levodopa cu doze bine controlate direct în duoden, printr-o jejunostomă prin care se trece tubul pentru pomparea substanței în duoden.

Pompa cu Pro-Duodopa

Este recent introdusă în arsenalul terapeutic al pacientului cu boală Parkinson stadiu avansat. Pompa cu ProDuodopa injectează subcutanat, în mod continuu o formulare de levodopa care permite injectarea și absorbția subcutanată a medicamentului.

Pompa cu Apomorfina

Este un dispozitiv care injectează subcutanat substanța activă Apomorfina. Infuzia cu APO-go® să recomandă pacienților care au perioade OFF severe în ciuda tratamentului optimizat. Ca etapă premergătoare se recomandă injecțiile subcutanate cu Apomorfina conținută într-un *Pen* (stilou injector) ușor de utilizat atunci când pacientul are OFF sever sau prelungit. Dacă dozele de salvare sunt prea frecvente se poate recomanda pompa. De asemenea se poate recomanda ca alternativă la gelul intestinal, sau dacă absorbția gastrică este alterată, când dischineziile sunt atât de importante că nu se mai poate optimiza tratamentul și pacientul stă în OFF. Ca efecte secundare se notează tulburări neuropsihice (confuzie și halucinații tranzitorii), sedare la fiecare doză, somnolență, amețeală, căscat repetat, grețuri și vărsături. Cei mai mulți pacienți au reacții la locul de injectare, noduli subcutanați, indurare, eritem, iritație.

Stimularea vagală transauriculară

Stimularea vagală transauriculară (taVNS) este fezabilă, bine tolerată și poate ameliora funcția motorie la pacienții cu boala Parkinson. Nervul vag este cea mai importantă componentă a sistemului nervos simpatic și parasimpatic și joacă un rol important în diverse funcții neurofiziologice. Ramura auriculară se conectează cu nervul principal care transmite informații la structurile creierului importante pentru boala Parkinson cum ar fi locul cerului substanția nigra, hipocampus, talamus și cortexul prefrontal. Stimularea vagală reduce Neuroinflamația și stresul oxidativ la animalele de laborator. Pacienții stimulați vagal au o ameliorare cu cel puțin trei puncte pe scala UPDRS motor. (Farrand, și alții, 2020)

Terapii modificatoare de boală

În prezent se testează diverse ipoteze terapeutice de prevenire și modificare a cursului bolii. Spre exemplu s-a sugerat că vitamina B12, B6 și foliați ar avea rol protector în boala Parkinson. Studii recente arată că nu există o asociere semnificativă statistic între consumul acestor vitamine și riscul de boală Parkinson. Doar consumul precoce a acestor vitamine ar avea un efect protectiv față de boala Parkinson. Ele trebuie consumate cu circa 20 de ani înainte de un potențial debut. (Anderson, 2022)

Tratament simptomatic

Tratamentul diverselor semne adiționale ale bolii Parkinson se face de către echipa multidisciplinară care, pe lângă neurolog, asistentă specializată în boala Parkinson, kinetoterapeut, ergoterapeut poate include psihiatru, specialist în somn, urolog, gastroenterolog, stomatolog etc. Semnele acompaniatoare pot beneficia de intervenții specifice dar pentru aceasta ele trebuie identificate. În acest scop, educația pacientului și aparținătorilor referitoare la boală joacă un rol pivotal. Somnul se poate regla prin terapii cognitiv-comportamentale dar și prin medicație, depresia beneficiază de medicație și psihoterapie. Disfuncția vezicală poate fi ameliorată medicamentos. Sunt doar câteva exemple de intervenție pe semnele individuale ale pacientului.

Bibliografie:

1. APO-go. (2023, ian 15). Retrieved from Britannia Pharmaceuticals LTD: <https://www.apo-go.com/hcp/safety>
2. Anderson, P. (2022, 09 21). *Vitamine B12 Protective Against Parkinson s Disease*. Retrieved from Medscape: https://www.medscape.com/viewarticle/981148?src=mkm_ret_221030_mscpmrk_neuro_movement&uac=114138AY&implD=4805004#vp_2
3. Farrand, A. Q., Verner, R. S., McGuire, R. M., Helke, K. L., Hinson, V. K., & Boger, H. A. (2020). Differential effects of vagus nerve stimulation paradigms guide clinical development for Parkinson's disease. *Brain Stimulation*, 10.1016/j.brs.2020.06.078.

Boala Parkinson: Neuroreabilitarea și recomandări de abordare terapeutică

Deși boala Parkinson beneficiază de un arsenal de medicamente și opțiuni terapeutice, rămâne în continuare o boală care va evolua în timp și care va scădea treptat calitatea vieții pacientului. Stâlpul reprezentat de recuperarea neuromotorie, fizioterapie, logoterapie și ergoterapie rămâne esențial în strategiile de *coping* cu boala. Poate termenul de recuperare neuromotorie nu este cel mai bine ales, dar dincolo de terminologie, activitățile fizice propuse pacientului sunt esențiale în starea de bine și în normalitatea existenței. Pentru gestionarea bolii Parkinson sunt câteva mijloace pe care le putem adăuga tratamentului medicamentul propriu zis. Educația, exercițiile, alimentația, grupurile de sprijin și terapia fizică și a vorbirii sunt câteva elemente pe care le vom lua în discuție.

Educația

După cum se vede, boala Parkinson este o boală complexă cu foarte multe semne și simptome. Unii o numesc boală multisistemică. De aceea este necesară cunoașterea bolii atât de către personalul medical cât și de către pacient. Unul din argumentele importante pentru care pacientul trebuie să își cunoască boala, este acela că anumite semne și simptome ale bolii (cu soluție terapeutică) nu sunt aduse în atenția medicului decât dacă pacientul are idee că acele semne și simptome fac parte din boala sa de bază. Pacienții care se prezintă pentru un tremor pot avea asociat tulburări de somn chinuitoare, care scad calitatea vieții și care pot fi controlate medical, dar dacă nu ajung în atenția medicului acestea vor rămâne netratate.

Cunoașterea în boli este de asemenea importantă pentru familiile pacienților care la un moment dat vor fi implicate în sprijinul pacienților. Anumite manifestări ale bolii pot fi deranjante pentru aparținători și pot genera ostilitate din partea acestora. Un exemplu este sindromul de tulburare a controlului impulsurilor (impuls control disorder - ICD) care se manifestă ca tulburare de comportament (*gambling*, *shopping* compulsiv, sexualitatea absurdă, colecționarism etc.). De cele mai multe ori această tulburare este dată de medicație, mai ales de dozele mari de agoniști dopaminergici. Dacă familia este avertizată asupra acestui aspect poate interveni în timp util sesizând medicul și reducând dozele de agonist dopaminergic sau eliminând din tratament această medicație. Astfel pot fi prevenite consecințe majore intolerabile.

Sindromul de dereglare dopaminergică este un alt aspect pe care pacientul și familia trebuie să-l cunoscă. Sindromul de dereglare dopaminergică (SDD), observat la unii pacienți tratați cu levodopa, este o dependență. Pacienții afectați au o nevoie compulsivă de a-și administra medicamente dopaminergice peste dozele adecvate pentru controlul simptomelor motorii, ceea ce poate duce, în unele cazuri, la dischinezii severe.

Ca metode educaționale se pot folosi metode individuale, metode de grup, și metode de masă. Discuțiile individuale pot avea loc în cabinet, în timpul procesului de recuperare sau chiar la domiciliul pacientului. Ideal ar fi ca aceste discuții individuale să fie purtate și cu familia pacientului pentru a avea un efect maxim. În discuțiile individuale se poate răspunde fiecărei probleme ridicate de pacient. Se pot oferi soluții specifice fiecărei probleme ridicate de pacient sau de familia acestuia. Deși discuțiile individuale sunt dintre cele mai eficiente metode educaționale, ele au și dezavantaje. Cel mai mare dezavantaj este acela că metodele individuale nu pot cuprinde decât un număr limitat de persoane într-un timp relativ lung. Timpul care trebuie alocat trebuie să fie generos pentru ca educația să fie eficientă. Consultația medicală (cu durată relativ scurtă) nu se poate limita doar la educația medicală pentru că trebuie să evalueze pacientul, eficacitatea medicației, efectele secundare ale medicației, să ofere soluții pentru probleme, să rezolve partea administrativă (elaborarea scrisorii medicale, prescrierea rețetei, transmiterea informațiilor online). Timpul dedicat recuperării neuromotorii este mult mai propice procesului de educație prin metode individuale (dacă și metodele de recuperare sunt individuale). Pentru că volumul de informație necesar pacientului pentru a face față bolii este mare și complex, metodele educative individuale nu sunt suficiente și acoperitoare. De aceea metodele de educație trebuie combinate (cele individuale cu cele de grup și cele de masă).

Ca metode educaționale de grup se pot organiza întâlniri, prezentări, workshopuri, conferințe. Acestea au avantajul că se adresează unui număr mai mare de pacienți și aparținători, că se desfășoară într-un timp dedicat exclusiv activității educaționale (nu concurează cu alte procese medicale) și pot cuprinde informații structurate didactic.

Ca metode educaționale de masă se pot organiza campanii de sensibilizare și de cunoaștere a bolii. Campaniile presupun utilizarea concomitentă a mai multor canale de comunicare pentru a coagula și a atrage atenția unui număr cât mai mare de persoane asupra unei teme. O astfel de ocazie este reprezentată de Ziua Internațională a bolii Parkinson care este stabilită în 11 aprilie a fiecărui an, sau Ziua internațională a bolii Alzheimer în 12 septembrie.

La nivel mondial se organizează activități de informare, de atragerea atenției publicului vizavi de boală și de a capta factorii de decizie politică pentru intervenții favorabile unui mai bun management al bolii Parkinson sau Alzheimer. Televiziunea, presa scrisă, social media, internetul pot fi folosite ca și vectori de difuzare a informațiilor. Dezavantajul metodelor educaționale de masă este acela că pacientul nu intră într-un dialog real cu cei care furnizează informația. Comunicarea este unidirecțională. În schimb, poate atinge un număr foarte mare de persoane.

Ca mijloacele pentru educația medicală se pot folosi în afara diverselor forme de discuție și comunicare, broșuri, cărți, flayere, filme, emisiuni înregistrate, articole pe pagini web. Avantajul utilizării materialelor scrise este acela că informația este structurată bine, are ilustrații sugestive, și informația poate fi reluată și recitată ori de câte ori este nevoie.

O formă de educație indirectă a pacientului obținem prin utilizarea diverselor scale de evaluare: scala semnelor nonmotorii (NMS), scala Epworth de somn, scale de calitatea vieții (QoL), jurnalul de boală Parkinson, scale de depresie etc.

Jurnalul de boală Parkinson poate include informații săptămânale sau lunare de ordin general precum și informații specifice notate regulat (din oră în oră) timp de o săptămână. Acesta din urmă cuprinde ora la care se ia medicația, momentul din zi în care există un control bun al simptomelor, care dintre simptome apar în cursul zilei și când, ce simptome se resimt noaptea, care sunt complicațiile care apar (diskinezia) și ora la care apare, ce alimente și gustări au fost luate pe parcursul zilei și dacă sunt alimente care afectează controlul simptomelor (spre exemplu proteinele pot interfera cu absorbția medicamentelor). De asemenea, trebuiesc notate intensitatea semnelor și cât de mult afectează calitatea vieții. Aceste elemente sunt utile în modificarea schemei terapeutice și ajustarea dozelor.

O mențiune aparte o merită harta stării de bine pentru boala Parkinson (Well-Being Map™), un chestionar dedicat pacienților cu boala Parkinson care trece în revistă toate semnele și simptomele motorii și non motorii ale bolii Parkinson. Completând chestionarul și acordând o gradație pentru fiecare semn pacientul devine conștient de semnele pe care boala le generează. Well-Being Map™ pentru boala Parkinson se poate completa de către pacienți și online. Well-Being Map™ pentru Parkinson a fost dezvoltat pentru a putea monitoriza schimbările simptomatologiei în timp și dinamica lor la tratament. Fiecare hartă poate fi salvată, tipărită, și combinată pentru comparare la următoarea vizită.

Scorul simptomelor în Boala Parkinson (Parkinson's Well-Being Map™)

DATA: (ZZ/LL/AA) _____

Incercați numărul care reflectă cel mai bine starea dumneavoastră
0 Niciodată **1** Ocazional **2** Uneori **3** Des **4** Întotdeauna

Adorm cu dificultate seara

- Am dificultăți în a dormi neîntrerupt
- Odăstă ce m-am trezit, adorm din nou cu dificultate
- Mă trezesc oboșit dimineața
- Mă simt oboșit în cursul zilei
- Frecvent ajung în momente nepotrivite
- Altele: _____

Dispoziție

- Simt o scădere a interesului în general
- Nu mai găsesc plăcere în lucrurile care îmi plăceau înainte
- Mă simt neliniștit
- Mă simt neliniștit, temător sau speriat
- Sunt deprimat
- Altele: _____

Alte simptome non-motorii

- Amețesc când mă ridic brusc în picioare
- Senzația de leșin mă face să cad
- Am observat o schimbare în abilitatea mea de a simți mirosuri / gusturi
- Am observat o schimbare în greutatea mea (care nu a apărut ca urmare a unei schimbări în dietă)
- Transpir foarte mult
- Văd sau aud lucruri care nu există în realitate
- Altele: _____

Atenție/Memorie

- Nu mă pot concentra în cursul unei activități
- Vorbesc cu dificultate
- Uit frecvent
- Îmi este dificil să îmi amintesc nume, numere, evenimente
- Altele: _____

Tulburări digestive

- Am probleme la înghițire
- Salivzez mult și nu pot să înghiț saliva
- Am accese de vomă sau îmi este greață
- Sunt constipat
- Am diaree
- Am probleme cu stomacul
- Altele: _____

Mișcare

- Dimineața mă trezesc rigid (înțepenit)
- Sufăr de rigiditate
- Am tremurături (tremor)
- Mișcările mele sunt lente
- Abilitatea mea de a mă mișca este scăzută / nu mă pot mișca
- Am mișcări involutare (diskinezie)
- Am probleme de echilibru / mi se întâmplă să cad
- Mi s-a schimbat postura (poziția corpului)
- Am dificultăți de vorbire (pronunție)
- Scrisul meu de mână este mic (micrografie)
- Altele: _____

Durere

- Dimineața am crampe dureroase (distonie) care îmi afectează degetele de la mâini sau picioare, gleznele sau încheieturile mâinilor și mă trezesc din cauza durerii
- În timpul zilei mâinile și picioarele mă dor și sunt rigide
- În timpul nopții mâinile și picioarele mă dor și sunt rigide
- Am dureri care "mă fulgeră" în mâini și picioare
- Am dureri care îmi provoacă mișcări involutare (diskinezie)
- Am dureri datorate neliniștii corpului din timpul nopții
- Am dureri de cap severe
- Altele: _____

Vezica urinară și funcția sexuală

- Simt nevoia imperioasă să urinez
- Mă trezesc noaptea ca să urinez
- Am un apetit sexual scăzut
- Am dificultăți în a desfășura actul sexual
- Altele: _____

Acces la varianta on-line a Well-Being Map:

<https://www.parkinsonseurope.org/about-parkinsons/symptoms/wellbeing-map/>

Exercițiile

Exercițiile propuse pacienților cu boală Parkinson sunt individualizate și corespund performanțelor personale și a stadiului de boală în care se află pacientul. La debutul bolii terapia fizică include educație pentru activitatea fizică, încurajarea auto-managementului, prevenirea sedentarismului, reducerea fricii de cădere, ameliorarea capacității fizice, durerii și întârzierea limitării activității. Una din problemele esențiale ale pacientului cu boală Parkinson este mersul iar în stadiile avansate, instabilitatea posturală. Pentru a preveni tulburările de mers și riscul de cădere determinat de instabilitate, exercițiile din boala Parkinson trebuie axate pe două elemente principale: Exerciții cardio și exerciții care lucrează corpul pe diagonale.

Exercițiile cardio duc la reducerea riscului de boală Parkinson acționând la nivelul mecanismelor de regenerare-degenerare. Exercițiile induc plasticitatea creierului, scad stresul oxidativ cronic, cresc sinteza de factori neurotrofici și neurotransmițători. Exercițiile

cardio prin generarea de factori neurotrofici de tip BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) au efect de neuroprotecție, de încetinire a evoluției bolii, au efect asupra depresiei și a tulburărilor de somn. Exercițiile fizice cresc calitatea vieții și minimizează complicațiile. Cu toate acestea dovezile certe sunt slabe. O metaanaliză recentă arată avantajele exercițiilor pe viteza mersului și pe echilibru. Procesul de „motor learning” este un proces de învățare care influențează și performanța cognitivă a pacientului. De asemenea, sunt dovezi pentru efectul benefic al mersului pe bicicletă în boala Parkinson. Sunt pacienți care se deplasează foarte bine pe bicicletă deși au importante tulburări ale mersului din cauza blocajelor (freezing) frecvente.

Obiectivele exercițiilor:

- Menținerea unei stări de bine.
- Prevenirea avansării bolii.
- Identificarea unor strategii de coping cu aspecte particulare prezente în boală

Există dovezi că exercițiul fizic are efect neuroprotector; pe de o parte amână debutul bolii Parkinson pe de altă parte încetinește progresia bolii dacă exercițiile se fac încă de la începutul bolii. Există de asemenea beneficii de natură psihologică pentru că oferă pacientului sentimentul de control asupra vieții. Regimul de exerciții se adaptează abilităților și nevoilor individuale astfel încât să mențină nivelul de putere și fitness pe care pacientul îl are.

Avantajele directe ale exercițiilor: Ameliorează echilibru și diminuează numărul căzăturilor, ameliorează postura și flexibilitatea, oferă energie și motivație și reduce oboseala, realizează o conexiune mai bună între minte și corpul în mișcare, ameliorează dispoziția psihică și reduce riscul de depresie, dă un sentiment de control și un sentiment de împlinire, oferă un contact social plăcut, ameliorează funcțiile cerebrale și sănătatea, previne accidentele articulare, tulburările de mers, problemele de somn, vorbire și înghițire, previne/reduce osteoporoza.

Exercițiile pe diagonale ajută la o mai bună coordonare, la flexibilitate, la prevenirea tulburărilor de echilibru și implicit la prevenirea căderilor. În general, nu se propun exerciții de creștere a forței musculare deoarece forța musculară este bună în boala Parkinson și exercițiile care vizează forța musculară accentuează oarecum rigiditatea. Pentru ameliorarea rigidității **stretching-ul** nu trebuie să lipsească din programul de exerciții al pacientului cu boala Parkinson. Exerciții de echilibru, exercițiile posturale, exercițiile de mers

pe bandă și exercițiile care oferă repere externe temporale sau spațiale („cueing”) sunt mijloace importante în preservarea autonomiei pacientului și ameliorarea mersului.

Un efect foarte bun se obține prin **clasele de dans** pe care pacienții le pot frecventa. Aceste clase de tango sau salsa pot fi făcute împreună cu partenerul, pot fi clase obișnuite destinate publicului larg sau pot fi clase organizate special pentru pacienții cu boală Parkinson. Orele de dans făcute împreună cu partenerul duc la o mai bună coeziune a cuplului și la obținerea unui sprijin de mare valoare în lupta cu boala. În plus, activitățile de grup creează structuri și rețele de socializare cu rol important în wellbeing-ul pacientului. Sunt mișcări internaționale care promovează dansul ca și parte a terapiei în boala Parkinson.

Link către site-ul „Dance for PD”: <https://danceforparkinsons.org/>

Pentru a facilita relaxarea și a diminua rigiditatea musculară **tehnicile de relaxare și meditație** de tip mindfulness contribuie la echilibrarea stării psihice a pacientului și la ameliorarea performanțelor motorii. Există o tehnică fără conotații religioase, propusă de Jon Kabat-Zinn, numită mindfulness. Sunt exerciții prin care pacientul învață să trăiască momentul, „clipă după clipă”, învață să-ți accepte suferința și să trăiască cu ea, fiind conștient că nimic nu este veșnic.

Link către una din prelegerile lui John Kabat-Zinn: <https://www.youtube.com/watch?v=K-ob6boW0Ns>

Yoga aduce beneficii pentru flexibilitate, pentru starea generală de bine, pentru prevenția complicațiilor pulmonare. Toate aceste tehnici pot fi recomandate independent sau se pot crea programe speciale combinate pentru pacienții cu boala Parkinson.

Terapia ocupațională

Terapia ocupațională își propune să ajute persoanele astfel încât să își mențină independența și să continue să aibe activități importante pentru ei. Intervenția se poate face asupra pacientului (conservarea abilităților sau ameliorarea lor, strategii de compensare și realizare a unor sarcini, dezvoltarea de rutine, modificări de comportament), la nivelul activităților (organizarea și simplificarea sarcinilor, folosirea unor dispozitive care fac sarcina mai ușoară) și la nivelul mediului (modificarea mediului pentru a fi sigur). Terapeutul ajută

pacienții să depășească anumite dificultăți din sarcinile zilnice, de la muncă, din activitățile recreative, din managementul sănătății, în funcția mâinilor și coordonare, în activitățile motorii fine, dexteritate, siguranță, șofat. Terapeutul ajută la descoperirea unor strategii care îmbunătățesc întorsul în pat, mâncatul și băutul, gătitul, încuiatul nasturilor, scrisul, utilizarea computerului. Pentru acea acestea terapeutul va analiza rutina zilnică a pacientului, activitățile de timp liber precum și particularitățile locuinței. Va formaliza o structura zilnică a activităților de muncă și repaus, de conservare a energiei, de participare în comunitate. De la caz la caz va sfătui în legătură cu gadget-urile disponibile pentru asistarea în unele sarcini dificile. De asemenea poate ajuta la adaptarea locuinței și a locului de muncă pentru a permite deplasarea ușoară și sigură (spre exemplu montare de balustrade, fixarea covoarelor de pardoseală pentru a evita alunecarea, desființarea pragurilor, eliminarea excesului de mobilă, lumina de veghe nocturnă și instalații pentru a ieși ușor din pat). O serie de strategii de *coping* pot fi găsite online. Acestea sunt elaborate cu ajutorul pacienților și a familiilor lor precum și cu ajutorul terapeuților.

Link către site cu strategii pentru boala Parkinson:

https://www.youtube.com/playlist?list=PLuLaswS7Ro1q-JpiWgS_xSpSDT-eAKyRK

Alimentația

Absorbția intestinală a medicației antiparkinsoniene este competitivă cu absorbția proteinelor, de aceea efectul ei este redus după mese bogate în proteine. Această interferență a dus la recomandarea eronată a reducerii proteinelor din alimentația pacientului cu boală Parkinson. În prezent, recomandarea prevede un regim alimentar echilibrat în principii nutritive și bogat în fibre pentru a preveni constipația. Piramida alimentelor este o hartă alimentară ușor de înțeles pentru pacient (Marcus, 2013) care poate fi urmată fără neplăcerile regimurilor alimentare bazate pe număr de calorii, calcule și cântar.

O dietă care poate fi recomandată pacienților cu boală Parkinson este dieta Montignac. Aceasta ia în considerare indicele glicemic al alimentelor. Alimentele care conțin zaharuri cu absorbție rapidă se consideră că au indice glicemic mare. Acestea cresc rapid glicemia care la rândul ei declanșează o secreție rapidă de insulină. Insulina va elimina rapid glucoza din sânge și se va crea o hipoglicemie relativă care va induce foame și secreție de adrenalină și glucagon. Alimentele cu indice glicemic crescut acționează ca un factor de stres prin hipoglicemia subsecventă și mecanismele secundare de reglaj. Turnover-ul crescut al

Insulinei are efect neurotoxic asupra celulelor nervoase și duce la epuizarea celulelor alpha Langerhans din pancreas. Dieta Montignac nu trebuie recomandată ca dieta de scădere în greutate ci ca principiu de alimentație sănătoasă.



Pentru orientare link către cartea sugerată: https://www.cartea.ro/carti/Dieta-Montignac-Mananca-de-placere-mentine-te-in-forma_45116.html

O problemă distinctă în alimentația pacientului cu Boală Parkinson este cea legată de instalarea tulburărilor de deglutiție. Uneori tulburările de deglutiție împreună cu cele de fonatie apar în stadiile incipiente ale bolii, altele în faze mai avansate. Tulburările de deglutiție se pot manifesta pentru alimente solide sau lichide sau pentru ambele. La început deglutiția poate fi compensată cu alimente pasirate sau îngroșate pentru a fi semisolide. În timp, dificultățile de înghițit duc la malnutriție și deteriorare fizică progresivă. Tulburările de deglutiție pot limita administrarea medicamentelor antiparkinsoniene pe cale orală, ceea ce accentuează tulburarea de deglutiție. Alterarea deglutiției crește riscul de aspirație în trahee a alimentelor cu risc de pneumonie de aspirație. Pentru a se putea alimenta pacientul necesită exerciții conduse de logoped pentru recuperarea unor aspecte de vorbire și deglutiție precum și alimente sub forma de pastă. În stadii avansate ale tulburărilor de deglutiție se poate apela la alimentație prin gastrostomă.

Grupurile de sprijin

Creerea unor grupuri de sprijin facilitează comunicarea interpersonală, dau un sentiment de coeziune și apartenență și sentimentul că pacientul nu este singur în lupta cu boala. Grupurile de sprijin pot deveni actanți politici pentru promovarea unor soluții favorabile pacienților cu boală Parkinson. Totodată sunt o platformă de informare și schimb de experiență.

Terapia fizică și a vorbirii

Pacientul cu boala Parkinson se confruntă uneori cu ceea ce se numește dizartrie hipokinetică, adică dificultăți în mișcarea gurii și corzilor vocale astfel încât vorbirea nu mai este clară și inteligibilă. E afectată articularea, fonația, prozodia (muzicalitatea limbajului) și respirația. Uneori aceste dificultăți de articulare sunt prezente chiar de la începutul bolii și afectează capacitatea de comunicare a pacientului. Ca semne ale afectării vorbirii sunt volumul scăzut, diferențierea slabă a cuvintelor, voce mormăită, hipofonia, vorbirea accelerată, secvențe de vorbire rapidă, dificultățile de articulare și voce ragușită. Pentru o intervenție eficientă evaluarea dificultăților de vorbire este primul pas. Include măsurători ale volumului vorbirii, aspecte motorii ale vorbirii și a suportului respirator. Evaluarea deglutiției include studii de înghițire video fluoroscopice (VFSS), evaluarea endoscopică a deglutiției (FEES).

Abordarea terapeutică include antrenamente de amplitudine cu verificări regulate, focusarea atenției la efort, postură, ritm, antrenarea îngrijitorului și strategii de compensare precum amplificare, comunicare non-verbală sau tehnologie augmentativă. Pentru înghițire se întăresc mușchii orolinguali, expiratori, și exerciții de înghițire cu sau fără FEES biofeedback, adaptarea consistenței dietei, poziții sigure și strategii de prevenire a înecării cu medicația orală (Rafferty MR & Co. 2021)

Bibliografie:

1. Jacqueline B. Marcus, Chapter 1 - Nutrition Basics: What Is Inside Food, How It Functions and Healthy Guidelines: The Nutrients in Foods and Beverages in Healthy Cooking and Baking, Editor(s): Jacqueline B. Marcus, Culinary Nutrition, Academic Press, 2013, Pages 1-50, ISBN 9780123918826, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-391882-6.00001-7>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123918826000017>)
2. Rafferty MR, Nettin E, Goldman JG, MacDonald J. Frameworks for Parkinson's Disease Rehabilitation Addressing When, What, and How. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021 Feb 22;21(3):12. doi: 10.1007/s11910-021-01096-0. PMID: 33615420; PMCID: PMC8215896.

CAPITOLUL 2: SCLEROZA MULTIPLĂ

Scleroza multiplă: Etiologie, epidemiologie, aspecte morfologice și efectele fiziologice ale demielinizării

Generalități

Scleroza multiplă este o boală inflamatorie (demielinizantă) și degenerativă a substanței albe din sistemul nervos central. Numele bolii reflectă aspectul morfopatologic identificat de către vechii neurologi în creierul pacienților decedați cu această boală. La secționarea creierului pacienților cu scleroză multiplă se identifică mici arii scleroase dispersate în substanța albă - de aici denumirea bolii de Scleroză multiplă, sau Scleroză în plăci. Ariile de scleroză sunt de fapt mici cicatrici rezultate din vindecarea unor zone de inflamație și demielinizare. Un alt termen utilizat pentru scleroza multiplă este acela de leuconevraxită - termen care subliniază rolul inflamației din substanța albă. Scleroza Multiplă (SM) nu trebuie confundată cu Ateroscleroza sau cu Scleroza Laterală Amiotrofică (SLA). Fiecare din aceste entități de boală sunt distincte, au aspect clinic diferit, etiopatogenie diferită și prognostic diferit.

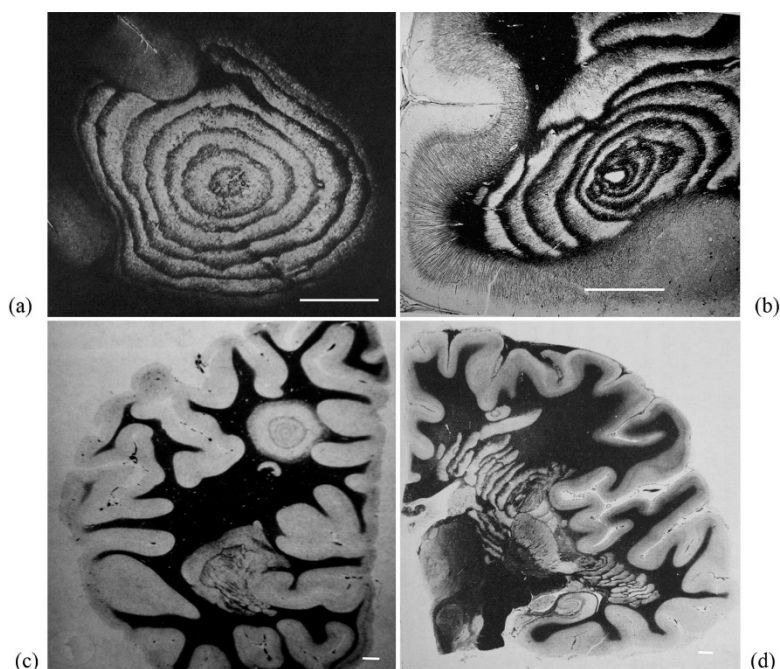
Scleroza multiplă este o boală a adultului tânăr cu debut uzual în decada a treia de viață, cu evoluție de lungă durată, care provoacă în timp o deteriorare progresivă semnificativă a statutului neurologic al pacientului constând (în mare) într-o tetrapareză ataxo-spasmodică. Scleroza multiplă a fost descrisă de Jean-Martin Charcot în 1868, care a identificat triada de semne caracteristice a bolii: sindrom piramidal, sindrom cerebelos și sindrom vestibular precum și elementele caracteristice de morfopatologie.

Scleroza multiplă face parte dintre o categorie mai largă de boli inflamatorii ale creierului, numite boli demielinizate. Bolile demielinizante se caracterizează prin mecanismul autoimun care stă la baza lor și care implică mielina determinând demielinizare. Inflamația apare ca urmare a unui conflict de tip antigen-anticorp și implică diverse forme și tipuri de reacție imună. Diferențele dintre diversele boli demielinizate sunt date de mecanismele imune diferite de producere dar și de antigenele implicate. Boala costă în episoade de inflamație focală care duce la demielinizarea substanței albe, urmată de un proces de vindecare și formare de cicatrici. Episoadele inflamatorii se repetă la interval de 1-2 ani și determină o acumulare de cicatrici. Concomitent, în structurile subpiale se produce o inflamație cronică

lentă și progresivă ce determină în timp atrofie corticală, similar unui proces neurodegenerativ.

Encefalita autoimună demielinizantă (ADEM) este o boală monofazică declanșată de o reacție încrucișată între antigene/proteine virale și proteine din mielina, reacție încrucișată posibilă datorită asemănării („mimicri”) dintre componente proteice. Această boală poate fi produsă pe animale de laborator prin imunizare cu proteina bazică a mielinei și în acest caz, se va numi encefalită autoimună experimentală (EAE).

O clasă de boli din aceeași categorie este **Neuromielita optică (MNO)** și tulburări din spectrul neuromielitei optice (NMOSD) care diferă de scleroza multiplă tradițională prin faptul că evoluția este mai severă, leziunile sunt extinse cervical și bilateral la nivelul nervilor optici. Clinic sunt șase semne centrale în NMOSD: inflamația nervului optic, inflamație longitudinală extensivă a mădevei spinării (mielită), sindrom de arie postrema cu sughiț intratabil, vomă și greață, narcolepsie simptomatică sau sindrom diencefalic acut, sindrom de trunchi cerebral acut și sindrom cerebral. Neuromielita optică este identificată prin dozarea anticorpilor anti Aquaporina-4 în sânge, spre deosebire de scleroza multiplă în care anticorpilor sunt îndreptați împotriva proteinei bazice a mielinei (PBM) și martorul procesului inflamator sunt benzile oligoclonale din LCR. Anticorpilor anti Aquaporina-4 sunt produși de o subpopulație de celule B (plasmablaști) și de anumite plasmocite. Aceștia atacă astrocitele din SNC spre deosebire de scleroza multiplă unde sunt atacate oligodendrocitele și mielina.



Scleroza multiplă concentrică Balo se caracterizează prin straturi concentrice de demielinizare și mielină relativ conservată. Boala se consideră o formă de scleroză multiplă cu un pattern imunopatologic de tip III. Boala debutează cu febră, slăbiciune și cefalee prodromală, deficite motorii, senzitive, tulburări de limbaj tulburări de comportament sau alterarea stării de conștiență (encefalopatie) (Jolliffe, Guo, & Tobin, 2021). O parte din pacienți răspund la tratamentul cu corticosteroizi, la plasmafereză și sau Ciclofosamidă. Boala pare a fi monofazică și se poate remite uneori spontan. Mortalitatea poate ajunge la 10 %. Tradițional boala a fost considerată ca o formă fulminantă de scleroză multiplă cu evoluție progresivă și severă.

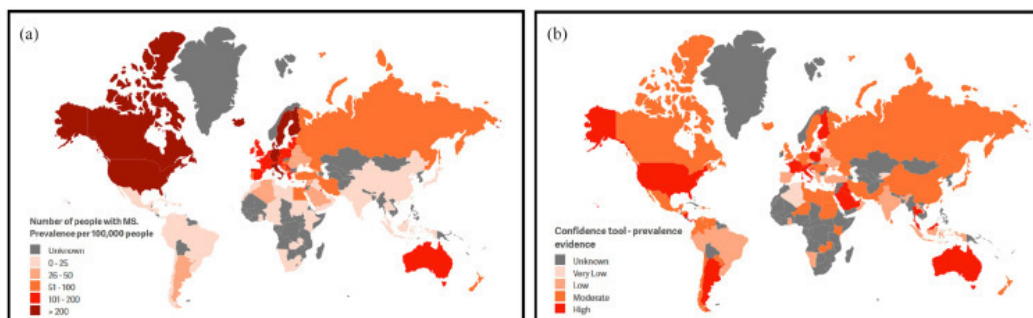
Epidemiologie

Se estimează că în lume trăiesc 2,8 milioane persoane cu scleroză multiplă ceea ce reprezintă 35.9/100,000 din populație (Walton, și alții, 2020). Vârsta medie la care diagnosticul este pus este de 32 de ani. Femeile sunt de două ori mai afectate decât bărbații

⁷ Aspecte tipice de scleroză concentrică Balo. (a) Cazul original Baló; Baló (1928) Arch Neurol Psychiatr 19:242–264). (b) leziune centrată de o venulă Hallervorden et al. 1933). (c) Leziune Castaigne et al. (1984) Rev Neurol 140:479–487. (d) Progresiunea procesului patogenetic Behr (1950) Dtsch Z Nervenheik 164:480-489) colorație Loyez (mielina în negru) [doi:10.1371/journal.pone.0000150.g001](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000150.g001)

iar pentru forma recurent remisivă raportul poate fi până la 3/1. Prezența sclerozei multiple la copii este excepțională.

Epidemiologia sclerozei multiple arată un gradient al prevalenței Nord - Sud care este un element de dezbatere amplă în legătură cu etiopatogenia boli. În țările nordice, America și Europa, prevalența sclerozei multiple depășește 100 de persoane la 100000 locuitori, pe când la Ecuator scleroza multiplă practic lipsește. În Africa subsahariană și în Orientul îndepărtat prevalența este de 2/100000 de locuitori. Prevalența sclerozei multiple în Franța în 2004 a fost 94,7/100000 (Leray, Moreau, & Edan, 2016), în SUA 149.2/100,000 în Suedia, 188.9/100,000; în Coreea de Sud 3.5–3.6/100,000; în Japonia 16.2/100,000 (Sato, Omura, Martinez, & Tsunoda, 2018). În țara noastră prevalența este de circa 45 persoane la suta de mii de locuitori. Putem considera ca un fel de reper memotehnic că prevalența bolii la suta de mii de locuitori este egală cu latitudinea la care se analizează epidemiologia. Rata incidenței^[1] în 75 de țări care au raportat este de 2.1 per 100,000 persoane/an.



În gri sunt țările care nu au raportat date despre prevalența sclerozei multiple. Graficul arată creșterea incidenței bolii în decursul ultimei decade (Walton, și alții, 2020).

Aceste date de incidență și prevalență fascinează deoarece se încearcă găsirea unei explicații pentru etiologia încă necunoscută a bolii. Cunoașterea distribuției geografice permite înțelegerea mai bună a rolului cauzelor externe față de cele endogene pentru producerea sclerozei multiple. Nivelul scăzut de vitamină D, datorită reducerii expunerii solare în ariile la distanță de Ecuator, poate fi un factor care contribuie la creșterea susceptibilității la scleroză multiplă în aceste regiuni. Studiile au sugerat că nivelele crescute de vitamină D au un posibil rol protectiv pentru anumiți pacienți susceptibili.

În ce privește mortalitatea se constată că nu sunt diferențe semnificative între mortalitatea pacienților cu scleroză multiplă și cea a populației generale în primii 20 de ani de la diagnosticul bolii. Scleroza multiplă diminuează totuși speranța de viață cu 6-7 ani în medie.

Etiologie și factori de risc

Etiologia sclerozei multiple rămâne parțial necunoscută deoarece boala nu este cauzată de un factor unic și cel mai adesea, la declanșarea și evoluția bolii contribuie elemente multiple. În decursul timpului s-au verificat numeroase ipoteze etiologice în dorința de a descoperi acea cauză unică care duce la apariția bolii. A fost exclus un factor toxic, un factor infecțios, un factor parazitar, un factor vascular.

Ipoteza infecțioasă. Până în prezent nu s-a identificat niciun virus responsabil de inflamația periodică din scleroza multiplă deși în plăcile de scleroză a fost identificat material genomic de *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi* și Herpes virus 6. Totuși cel mai pertinent factor de risc pentru scleroza multiplă este infecția cu Virusul Epstein-Barr (EBV), mai ales dacă infecția este în copilărie și este simptomatică. Riscul de a face scleroză multiplă este de aproximativ 15 ori mai mare printre persoanele cu istoric de infecție cu virus Epstein Barr în copilărie și de aproximativ 30 de ori mai mare printre aceia infectați cu EBV în adolescență sau mai târziu în viață (Garg & Smith, 2015). De asemenea, nu au fost identificați microbi sau paraziți care să producă această boală.

Studii populaționale făcute pe emigrați au descoperit faptul că persoanele care au emigrat după vârsta de 15 ani păstrează riscul de boală din regiunea de plecare. Persoanele care au emigrat înainte de vârsta de 15 ani preiau riscul de boală din regiunea adoptată. Această observație a dus la construirea unei ipoteze după care factorul etiologic ar acționa în copilărie ca un element de sensibilizare la boală. Această sensibilizare a sistemului imun se va manifesta peste decade sub acțiunea unui factor declanșator (trigger) și va produce boala. Procesul inflamator demielinizant din scleroza multiplă este de natură autoimună și implică imunitatea mediată celular (prin limfocite T) și posibil imunitatea mediată umoral (prin limfocite B). În prezent se consideră că scleroza multiplă este cauzată de o dereglare imună generată de factori genetici și de mediu.

Ipoteza igienei ca factor de risc a fost sugerată de creșterea incidenței sclerozei multiple pe glob și de faptul că incidența este mai mare în țările dezvoltate cu grad crescut de sanitație și igienă. „Ipoteza igienei” este susținută de multe studii epidemiologice care sugerează că ameliorarea sănătății și reducerea infecțiilor copiilor în țările dezvoltate stau la baza creșterii ratei de boli autoimune (mediate T-helper 1) și a alergiilor (mediate T-helper 2). Această ipoteză nu explică prevalența mai mare a sclerozei multiple în mediul rural comparativ cu ariile urbane care au sanitație mai bună.

Rolul fumatului în scleroza multiplă a fost confirmat dar este modest. Fumatul a fost de asemenea propus ca un potențial factor de risc de mediu. Câteva studii au raportat o asociere între fumat și riscul de scleroză multiplă și de activitate a bolii. Rata de risc pentru scleroză multiplă între fumători versus nefumători este de 1,5 (Wingerchuk 2012; Fragoso 2014 citat de Neeta Garg) (Garg & Smith, 2015).

Nu există dovezi că o anumită **dietă** influențează apariția bolii. În studii relativ mici, o dietă hipersodată ar favoriza o evoluție mai agresivă a bolii iar șoarecii hrăniți cu sare fac o formă mai urâtă de encefalită autoimună demielinizantă (AED), boală similară ca mecanism imun cu scleroza multiplă.

Teoria insuficienței venoase cerebrale. Deoarece zonele de inflamație sunt situate periventricular, și perivenular, una din ipotezele etiologice este aceea că din cauza permeabilității crescute a barierei hematoencefalice de la nivelul venulelor, proteine de dimensiuni mari pot trece din sânge în structura cerebrală. Prezența acestor proteine activează un proces inflamator din partea oligodendrocitelor și microgliilor locale declanșând boala. Creșterea permeabilității barierei hematoencefalice la nivelul venelor ar fi cauzată de obstrucții și alterări ale circulației venoase în aval, un fel de insuficiență venoasă cronică perimedulară și cerebrală.

Rolul vaccinurilor, stresului, evenimentelor traumatice și alergiilor nu au fost confirmate ca și factor de risc. Implicarea vitaminei D trebuie confirmată.

Genetica. Riscul de a face scleroză multiplă printre rudele de gradul întâi a pacienților care au deja boala, este de 10 -50 de ori mai mare decât în populația generală (riscul absolut de 2-5%); rata de concordanță la gemenii monoziagoți este de aproximativ o treime. Din punct de vedere genetic, asociația dintre HLA-DRB1* este cunoscută de mult. Mai recent au fost identificați peste 100 de variante genetice ai markerilor imunogenetici de tip IL2RA, IL7RA. Aceștia sunt implicați în răspunsul imun și adeseori se asociază cu alte boli autoimune.

Fiziopatologie

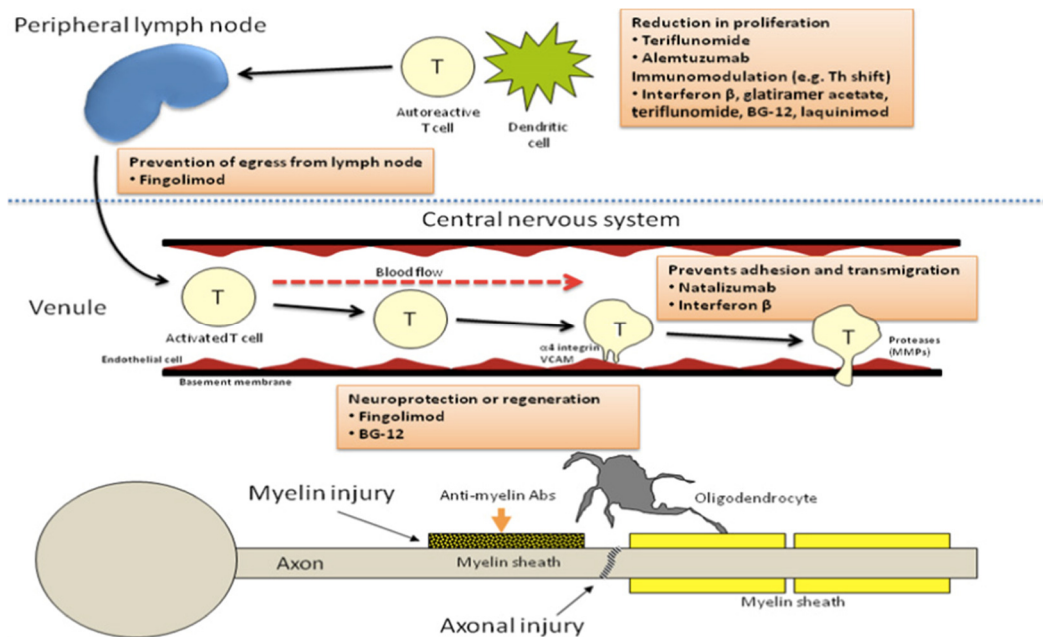
Evoluția naturală a sclerozei multiple sugerează o evoluție în două faze: în prima fază predomină inflamația, care este focală cu perioade de acutizare, iar în a doua fază dizabilitatea progresează continuu independent de inflamația locală.

În scleroza multiplă se produce un atac imun împotriva antigenelor din sistemul nervos central (SNC) mediat prin limfocitele T helper (CD4+) mielin-reactive cu contribuția posibilă a limfocitelor B. Au fost descrise patru modele de demielinizare în scleroza multiplă ceea ce sugerează diferite ținte ale procesului imun și posibil diferite stadii de boală. Tipul III se caracterizează printr-o distrofie oligodendrocitară distală. Leziunile sunt compuse mai ales din limfocite T cu macrofage și microglijii activate ce diferă de tipul I și II prin absența imunoglobulinelor și complementului. Informațiile legate de mecanismul inflamației în scleroza multiplă sunt translatate din encefalita autoimună experimentală (EAE) produsă în laborator pe animalele de experiment prin injectare/imunizare cu proteine din tecile de mielină. EAE este similară cu encefalita autoimună demielinizantă (AED) care se întâlnește la oameni.

Imunopatogeneza sclerozei multiple implică o alterare a auto-toleranței față de mielină sau față de alte antigene ale SNC determinată de o activare periferică persistentă a limfocitelor T autoreactive. Această pierdere a auto-toleranței poate fi declanșată printr-un antigen extern, posibil un virus. Procesul inflamator de natură autoimună acționează asupra proteinei bazice a mielinei. Se presupune o reacție încrucișată între proteina bazică a mielinei și o proteină exogenă patogenică (virală sau microbiană) asemănătoare din punct de vedere molecular. Această proteină exogenă activează celulele T mielin-reactive, care trecând bariera hematoencefalică atacă proteina bazică a mielinei. Consecința locală este o inflamație în care celulele cu rol imun - infiltratele limfocitare perivasculare, macrofage și microglijii - fagocitează tecile de mielină lăsând axonii denudați. Pierderea tecilor de mielină afectează transmiterea influxului nervos (potențial de acțiune) scăzând mult viteza de transmitere. Axonul, deși integru nu își poate îndeplini optim funcția. Prin urmare, din punct de vedere clinic, se constată deficite neurologice focale care corespund anatomoclinic cu localizarea procesului inflamator.

Procesul inflamator (inițial activ) se stinge treptat și este înlocuit cu un proces reparator dominat de astrocite. În cadrul acestui proces de vindecare oligodendrocitele refac tecile de mielină iar vechea mielină distrusă împreună cu celulele ce au fagocitat-o se transformă treptat într-o cicatrice scleroasă. Formarea de mici cicatrici în locurile de inflamație activă poate îngloba și axoni lezându-i, astfel procesul morfopatologic nu se limitează doar la teaca de mielină ci și la axoni ducând la distrugerea ireversibilă a unor neuroni. Concomitent cu procesul inflamator focal cu activare episodică se produce și un proces inflamator subtil cronic la nivelul structurilor subpiale răspunzător de evoluția lent progresivă a bolii din stadiile mai tardive. Precoce în cursul bolii se constată o afectare neuronală evidentă prin

reducerea volumului cerebral, lărgirea ventriculilor, reducerea concentrației de metaboliți neuronali, reorganizare corticală și leziuni neuronale acute. Procesele inflamatorii active se stabilizează în decurs de 4-6 săptămâni. Vindecarea deși imperfectă duce la regresia simptomelor. După luni de zile inflamația se poate reactiva, apar noi focare de inflamație care și ele se vor vindeca imperfect. În timp, se acumulează



Mecanism imunopatogenic în SM și țintele terapiei modificatoare de boală după Garg&Smith

deficite neurologice reziduale care dau tabloul clinic din perioada de stare a bolii. Acest model evolutiv numit recurent remisiv este caracteristic majorității cazurilor de scleroză multiplă. Frecvența cu care episoadele active ale bolii se succed caracterizează variante mai mult sau mai puțin agresive de boală. Spectrul evolutiv poate varia de la 1-2 episoade pe toată durata vieții până la episoade frecvente și rapid invalidante.

Morfopatologie

Mecanismul fiziopatologic particular explică aspectele morfopatologice întâlnite în scleroza multiplă. Încă de la descrierea ei de către Charcot, acesta notează existența plăcilor mici scleroase în substanța albă a creierului și le denumește Plaques (plăci). Deși la o privire superficială cicatricile din substanța albă nu se observă, ele au fost identificate în cursul autopsiilor prin zgomotul produs la tăierea creierului de către cuțit.

Deși plăcile de scleroză ar putea afecta orice parte a creierului, se constată totuși o predilecție pentru anumite regiuni. Zonele de inflamație sunt localizate mai ales periventricular (supratentorial), în trunchiul cerebral, în pedunculi cerebrali, în măduva spinării cervical (subtentorial). Această distribuție predilectă pentru anumite zone ale substanței albe permite un diagnostic diferențial cu alte boli manifestate prin microleziuni asemănătoare.

Istoric, scleroza multiplă a fost definită ca o boală cronică inflamatorie a sistemului nervos central care duce la leziuni focale în substanța albă a creierului și măduvei spinării caracterizate de demielinizare și într-o anumită măsură de pierderi axonale (Charcot 1880). Neurodegenerarea din scleroza multiplă se asociază cu o reacție astroglială care formează cicatrici dense gliale în leziunile vechi. Morfopatologia sclerozei multiple a fost în general focusată pe plăcile de demielinizare din substanța albă. Recent, a devenit clar că leziunile sunt prezente și în substanța cenușie (cortex, ganglionii bazali, trunchiul cerebral, și substanța cenușie a măduvei spinării). Se combină o neurodegenerare care afectează creierul și măduva spinării într-o manieră globală provocând pierderi axonale în substanța albă aparent normală și o neurodegenerare difuză pronunțată în stadiile avansate ale bolii. Elementul de diagnostic sunt leziunile de demielinizare confluențe din substanța albă și substanța cenușie a sistemului nervos central cu cea mai importantă caracteristică a demielinizării selective, pierderea și distrugerea oligodendrocitară (Lassmann 2018).

Similitudinea imaginilor RMN cu alte leziuni de substanță albă din alte boli a impus identificarea unor criterii de diagnostic pentru scleroză multiplă. **Criteriile de diagnostic McDonald's** modificate în 2017 combină elemente clinice cu elemente imagistice și de laborator pentru a permite un diagnostic precis. Sunt cinci categorii de criterii care permit diagnosticul cert de scleroză multiplă.

- Două sau mai multe atacuri și două sau mai multe leziuni RMN obiectivate clinic.
- Două sau mai multe atacuri cu o leziune obiectivabilă clinic și cu o anamneză sugestivă pentru o leziune prealabilă.
- Două atacuri clinice, cu o leziune obiectivabilă și documentarea diseminării în spațiu pe RMN.
- Un atac clinic (Sindrom Clinic Izolat-CIS-) cu două leziuni obiectivabile clinic și diseminare în timp pe RMN sau prezența benzilor oligoclonale în LCR.
- Un atac clinic (Sindrom Clinic Izolat) cu o leziune obiectivabilă și dovada diseminării în spațiu și timp pe RMN, sau demonstrarea benzilor oligoclonale în LCR.

Date din diverse studii arată că pacienții care au unul sau mai multe evenimente demielinizante și au leziuni cerebrale inflamatorii dezvoltă scleroză multiplă clinic definită în proporție de 38-45% în decurs de doi ani. Terapia cu betaferon întârzie în mod semnificativ progresia spre scleroza multiplă cu circa un an atunci când betaferonul se administrează pacienților cu scleroză multiplă posibilă. Glatiramer acetatul a arătat că reduce incidența recăderilor moderat severe cu până la 50% dacă e administrată precoce. De aici rezultă necesitatea diagnosticului precoce și a intervenției terapeutice adecvate.

[\[1\]](#) Incidența reprezintă numărul cazurilor noi raportat la populație în perioada specificată (în acest caz 10 ani), diferă de prevalență care reprezintă totalitatea cazurilor la 100000 oameni la un moment dat.

Bibliografie:

1. Jolliffe EA, Guo Y, Hardy TA, Morris PP, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Tobin WO. Clinical and Radiologic Features, Pathology, and Treatment of Baló Concentric Sclerosis. *Neurology*. 2021 Jul 27;97(4):e414-e422. doi: 10.1212/WNL.0000000000012230. Epub 2021 May 19. PMID: 34011576; PMCID: PMC8362356.
2. Walton, C, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. 14, s.l. : Epub, Dec doi: 10.1177/1352458520970841, 2020, *Mult Scler*, Vol. 26, pp. 1816-1821.
3. Leray, E, Moreau, T and Edan, G. 1, Epidemiology of multiple sclerosis. Paris : doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006, Jan 2016, *Rev Neurol*, Vol. 172, pp. 3-13.
4. Sato, F, et al. *Animal Models of Multiple Sclerosis*. [book auth.] Alireza Minagar. *Neuroinflammation (Second Edition)*. doi.org/10.1016/B978-0-12-811709-5.00003-X. : Academic Press, 2018, Vol. ISBN 9780128117095, pp. 37-72.
5. Garg, N and Smith, T W. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. 9, s.l. : Wiley Periodicals Inc, mai doi: 10.1002/brb3.362, 2015, *Brain and Behavior*, Vol. 5, p. e00362
6. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Mar 1;8(3):a028936. doi: 10.1101/cshperspect.a028936. PMID: 29358320; PMCID: PMC5830904.

Scleroza multiplă: diagnostic clinic, forme de debut, forme clinico-evolutive ale sclerozei multiple, diagnostic paraclinic, diagnostic diferențial, evoluție și prognostic

Scleroza multiplă este o boală neurologică cronică care afectează în primul rând substanța albă din sistemul nervos central printr-un proces de inflamație, de lezare a mielinei axonilor și a celulelor intrinseci ale sistemului nervos, ceea ce duce la semne clinice variate și constelații semiologice individuale în care coordonarea, deficitul motor, sensibilitatea, nervii cranieni și funcțiile cognitive sunt alterate în grade variabile. Pe glob sunt 2,8 milioane de persoane afectate de scleroza multiplă.

Diagnostic clinic

Diagnosticul clinic al sclerozei multiple se bazează în primul rând pe semnele de debut ale bolii. Demersul diagnostic este inițiat de manifestările de debut ale bolii dar sunt și situații în care pornind de la un RMN cranio-cerebral făcut pentru acuze nespecifice se identifică leziuni demielinizante în substanța albă sugestive pentru scleroza multiplă și impun parcurgerea unor etape diagnostice. Formele de debut ale sclerozei multiple sunt variate, unele subtile și nespecifice altele tipice și de aceea abordarea riguroasă permite un diagnostic precoce. În faza de stare a bolii când triada Charcot este prezentă (sindrom bipiramidal, sindrom cerebelos, și sindrom vestibular) aspectul clinic, istoricul bolii, aspectul paraclinic este sugestiv pentru scleroza multiplă. Totuși se impune diagnosticul diferențial cu boli aparent asemănătoare.

La debut, tabloul clinic include o serie de semne, unele discrete și nespecifice precum oboseală, durere, intoleranță la căldură, paretezii, altele mai bine conturate precum nevrită optică, nevralgie trigeminală, diplopia, semne cerebeloase (tremor intențional nistagmus), semne și simptome motorii date de afectarea măduvei spinării (crampe și spasticitate),

15 semne de debut în SM

Oboseala

Amorțeli și furnicăături

Tulburări de vedere, durere la mișcatal globilor oculari

Slăbiciune (deficit motor) într-un hemicorp

Spasme musculare și spasticitate (picioare înțepenite)

Tulburări de echilibru

Senzație de bandă în jurul corpului

Durere

Disfuncție vezicală, urinat frecvent și imperios

Probleme sexuale: anorgasmia, dispareunie (durere în timpul actului sexual) sau disfuncție erectilă la bărbați

Constipație

Depresie

Tremor de acțiune

Dificultăți de înghițit și vorbit

simptome vegetative medulare (disfuncție vezicală, intestinală sau sexuală), spasme ale mușchilor faciali, disfuncție cognitivă sau alte acuze.

Diagnosticul precoce și tratamentul prompt este important pentru a preveni lezarea permanentă a sistemului nervos central. Diagnosticul în practică nu este ușor și se bazează pe anamneză, examen obiectiv neurologic și teste suplimentare care să excludă alte boli inflamatorii sau alte boli asemănătoare sclerozei multiple. RMN-ul cranio-cerebral este cel mai important test diagnostic și evolutiv deoarece identifică leziunile atât în creier cât și în măduva spinării. Puncția lombară oferă posibilitatea analizei LCR care arată un răspuns imun anormal cu prezența de anticorpi - imunoglobuline G (IgG), sub forma specifică de benzi oligoclonale.

Potențialele evocate măsoară activitatea electrică în creier ca răspuns la stimulări senzitive și documentează scăderea vitezei de conducere electrică intracerebrală determinată de leziunile asimptomatice ale căilor nervoase. Neurofilamentele cu lanț ușor în ser sunt un biomarker de lezare neuronală la pacienții cu scleroză multiplă.

Forme de debut ale sclerozei multiple

Localizarea leziunilor din scleroza multiplă se corelează cu manifestările clinice ale bolii. Sunt mai multe forme de debut ale sclerozei multiple care depind de localizarea primelor leziuni.

Nevrita optică. Nevrita optică este o boală acută inflamatorie demielinizantă a nervului optic. Este o formă uzuală de debut în scleroza multiplă (20% din pacienți) (Kale, 2016), mai ales la tineri dar poate să apară în cursul evoluției bolii la 50% din pacienți. Se

manifestă printr-o scădere accentuată și rapidă (în câteva zile) a acuității vizuale la unul sau la ambii ochi. Pacienții se prezintă la oftalmolog cu vederea scăzută, durere retrooculară, defecte de câmp vizual, fără alte semne. La fundul de ochi se constată o papilă cu contur șters, edemațiată la care se asociază scăderea acuității vizuale, ceea ce o diferențiază de sindroamele de hipertensiune intracraniană. Scăderea acuității vizuale este dramatică, procesul începe cu vedere încețoșată și evoluează în câteva zile spre un grad semnificativ de orbire. Sub corticoterapie evoluția este surprinzător de bună și pacientul recuperează vederea în câteva săptămâni. Nevrita optică poate fi și o boală de sine stătătoare în care modificări inflamatorii ale nervului optic nu se însoțesc de alte semne adiționale neurologice. Nevrita optică bilaterală mai degrabă însoțește neuromielita optică.

Mielita acută. Deoarece procesul inflamator afectează coloanele posterioare ale măduvei spinale cervical, scleroza multiplă poate debuta cu simptome senzitive (amorțeli și furnicături), tulburări de sensibilitate obiectivă cu nivel, deficit motor unilateral sau bilateral manifestat prin semne bipiramidale, fenomene paraparetice (dificultăți de mers până la parapareză intensă), disfuncție vezicală, constipație, realizând un tablou de mielită transversă parțială cu debut subacut (zile-săptămâni). Semnul Lhermitte (o senzație electrică în lungul șirei spinării care se propagă spre extremități la flectarea gâtului) poate fi observat în faza acută și ulterior în evoluția bolii. În general mielita din scleroza multiplă nu are amploarea simptomatologiei din mielitele acute sau din Neuromielita optică (NMO). Mielitele transverse cu risc de conversie spre scleroza multiplă sunt cele care au benzi oligoclonale în LCR și cele care au afectare spinală multifocală (Fadda, și alții, 2022).

Debut cu semne de trunchi cerebral și cerebel. Studiile au arătat că 81,6% din pacienții cu scleroză multiplă au semne cerebeloase sau de trunchi cerebral iar în 22,5% din cazuri primele evenimente demielinizante se manifestă cu semne de trunchi cerebral sau și cerebeloase (Yang, și alții, 2022). Cele mai obișnuite semne de afectare subtentorială cerebrală sunt diplopia, fenomene senzitive faciale, afectare mersului.

Pentru că leziunile demielinizante au o relativă preferință pentru pedunculi cerebeloși semnele pot să includă fenomene cerebeloase: tulburări de echilibru și mers, dismetrie, tremor intențional final, nistagmus. Pacientul acuză amețeli. O zonă preferată de demielinizare din trunchiul cerebral este și zona pontină prin care trece bandeleta longitudinală posterioară. Pacientul va avea ca manifestare de debut oftalmoplegia

internucleară, constând în pareza unui mușchi oculomotor care se manifestă fie la privirea laterală fie la privirea de convergență și nu în ambele situații ca în lezarea nervilor oculomotori. În parezele rezultate din lezarea pură a nervilor oculomotori, mușchii afectați nu pot efectua mișcarea nici la privirea laterală nici la convergență. Tot ca manifestare de debut a formei de trunchi cerebral putem întâlni o nevralgie de trigemen însoțită de hemispasm facial sau o pareză facială periferică. Manifestările cerebeloase la debut se asociază cu o rată de dizabilitate mai accentuată și o progresie rapidă către forma secundar progresivă.

Hemipareze, monopareze. Dacă leziunile sunt situate în substanța albă a emisferelor cerebrale, trunchi cerebral, măduva spinării debutul poate avea aspectul de hemipareză sau monopareză controlaterală leziunii și poate fi confundat cu un accident vascular cerebral.

Forme clinico-evolutive de scleroză multiplă

Sunt definite mai multe forme evolutive de boală care au profil diferit, prognostic diferit și pentru care sunt abordări terapeutice diferite.

Sindrom Clinic izolat (CIS) este primul eveniment neurologic pe care îl resimt pacienții cu SM. Simptomele sugestive pentru SM trebuie să dureze cel puțin 24 de ore pentru a fi considerate relevante. CIS apare la adulții tineri și afectează nervul optic, trunchiul cerebral, sau măduva spinării. 21% din pacienții cu CIS vor avea episoade viitoare de boală și se vor converti la scleroză multiplă recurent remisivă (RRMS). Conform criteriilor McDonald's diagnosticul de CIS se pune pe leziunile T2/RMN și pe analize de laborator care confirmă prezența benzilor oligoclonale în LCR.

Scleroză multiplă recurent remisivă (RRMS) afectează 85% din pacienți. Se caracterizează prin atacuri bine definite cu simptome noi sau agravarea simptomelor neurologice preexistente. Aceste atacuri sunt urmate de remisiune parțială sau completă a simptomelor și de intervale în care nu se constată progresia bolii. În timpul atacurilor RRMS, celulele imune activate lezează mici arii specifice a mielinei și a fibrelor nervoase. Localizarea leziunilor variază foarte mult între indivizi prin urmare și simptomele sunt diferite.

RRMS poate fi ulterior clasificată ca activă (cu recurențe și/sau obiectivarea unor noi leziuni pe RMN) sau inactivă cu agravare sau fără agravare. Majoritatea pacienților cu RRMS vor evolua către scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), aceasta apare la pacienți care au RRMS timp de cel puțin 10 ani. Cheia de diagnostic a acestei forme este obiectivarea diseminării leziunilor în spațiu (de exemplu mai mult de o leziune în SNC) și diseminarea în timp (leziuni apărute în mai multe etape).

Scleroză multiplă primar progresivă (PPMS) este caracterizată printr-o agravare progresivă constantă a funcțiilor neurologice încă de la început fără recăderi și remisiuni. Este diagnosticată în aproximativ 15% din persoanele cu scleroză multiplă și afectează în mod egal bărbații și femeile. Pacienții cu PPMS au de obicei leziuni medulare iar aceste leziuni au puține celule inflamatorii, din această cauză PPMS este mai dificil de diagnosticat și tratat. Diagnosticul se pune cu doi sau trei ani mai târziu decât în forma recurent remisivă. Pacienții cu forma primar progresivă au dificultăți mai mari în mers, în activitățile de zi cu zi și în menținerea profesiei. Deoarece forma primar progresivă se caracterizată printr-o pierdere graduală, constantă a funcțiilor în timp (de obicei legate de mers), fără recăderi, diagnosticul de formă primar progresivă poate fi pus doar dacă se constată un an de progresie a dizabilității independentă de recăderi clinice și cel puțin două criterii:

- cel puțin o leziune T2 hiperdensă tipică de scleroză multiplă, cu localizare periventriculară, corticală, juxta corticală sau infratentorială sau
- mai mult de două leziuni T2 hiperdense în măduva spinării,
- sau benzi oligoclonale în LCR.

Scleroza multiplă secundar progresivă (SPMS) apare la persoane care au avut inițial forma recurent remisivă urmată de o deteriorare progresivă în timp. SPMS poate fi caracterizată ca activă când persistă recăderi și dovezi de activitate a bolii pe RMN sau poate fi inactivă. Poate fi caracterizată prin progresie având dovezi de dizabilitate accentuată în timp cu sau fără recăderi sau fără progresie. SPMS apare ca o a doua fază a bolii la mulți pacienți. Diagnosticul de SPMS e dificil deoarece tranziția de la forma recurent remisivă către o formă progresivă poate fi graduală. În RRMS numărul recăderilor se reduce treptat. Chiar dacă recăderile sunt puține, agravarea simptomelor în timp continuă.

Diagnosticul paraclinic

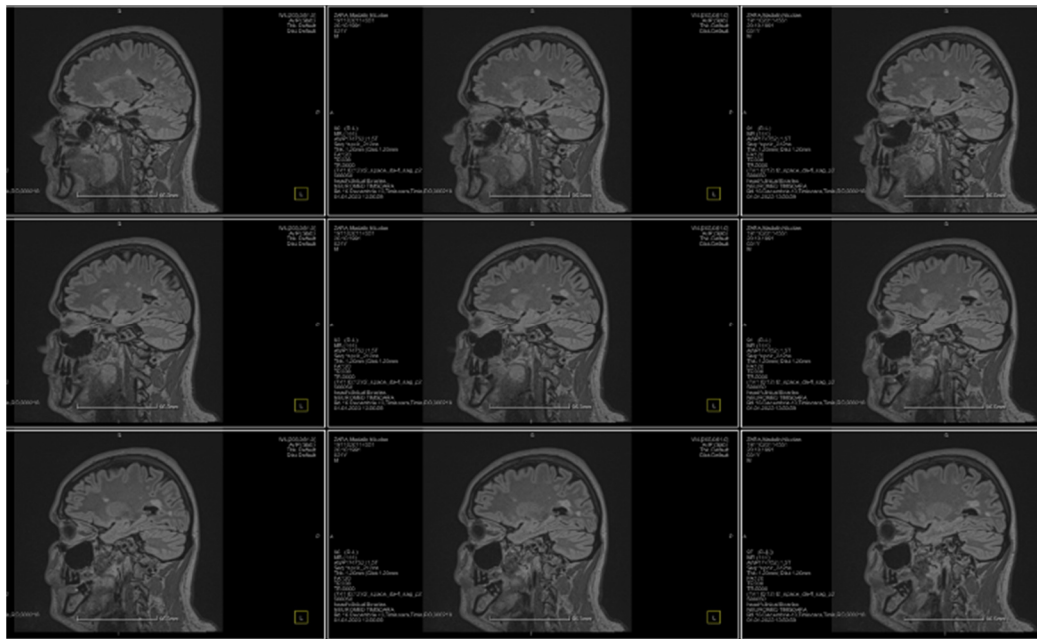
În general, diagnosticul de scleroză multiplă pornește de la semnele și simptomele clinice dar sunt situații în care diagnosticul poate să pornească de la aspecte imagistice descoperite întâmplător. Leziunile de substanță albă (White Matter Lesions-WML) sunt relativ comune în populația adultă și pot fi suspectate de Scleroză multiplă. Dacă pacientul se prezintă cu semne clinice secvența diagnostică urmează câțiva pași: RMN cranio cerebral și de coloana cervicală, dozare de benzi oligoclonale, dozare de neuro filamente, probe de laborator, potențiale evocate vizuale și auditive. Pentru un diagnostic corect de scleroză multiplă s-au elaborat o serie de criterii imagistice și de laborator care ajută la diferențierea de alte patologii care mimează imagistic boala.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN)

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) dezvoltată începând din anii 1980 a devenit un mijloc cheie în diagnosticarea, urmărirea longitudinală, evaluarea răspunsului terapeutic și investigarea științifică a Sclerozei multiple. Utilizarea de rutină a RMN-ului de 1,5 Tesla permite analiza leziunilor inflamatorii demielinizante și a atrofiei cerebrale. Leziunile RMN sunt lipsite de specificitate pentru scleroza multiplă și se corelează doar parțial cu aspectul clinic. De aceea, acest mijloc diagnostic nu este suficient pentru un diagnostic pozitiv de scleroză multiplă. Leziunile RMN observate diferă de la caz la caz și de la etapă la etapă pentru că boala evoluează recurent remisiv, pentru că procesele inflamatorii au o anumită predilecție pentru substanța albă din zonele periventriculare, pentru joncțiunea dintre substanța albă și cenușie juxtacortical, infratentorial (pedunculii cerebeloși), pentru măduva spinării, și nervul optic (Hemond & Bakshi, 2018). Leziunile inflamatorii demielinizante au o anumită evoluție în timp și aspectul lor diferă în funcție de durata în care a evoluat procesul morfopatologic. Anumite leziuni T2 care sunt hiperintense pot fi specifice sclerozei multiple, ca de exemplu digitațiile Dawson care sunt orientate radial periventricular au aspect de degete adiacente și paralele. Leziunile tipice pentru scleroza multiplă sunt ovale sau ovoide și sunt mai mari de 5 mm în T2 la RMN de 1,5 Tesla.

În general, leziunile T2 sunt nespecifice și au ca substrat inflamația, demielinizarea, remielinizarea, glioză, edemul, degenerarea valeriană, sau lezarea axonală. Uneori aceste leziuni sunt auto limitate și tranzitorii. În faza acută (inflamatorie) un element necunoscut declanșează o inflamație localizată a sistemului nervos central care duce la distrugerea barierei hemato-encefalice și la extravazarea substanței de contrast (SDC) Gadolinium în parenchimul adiacent. Acest eveniment este concomitent cu intrarea limfocitelor în focarul

inflamator din substanța albă a sistemului nervos central. Leziunile care încarcă SDC (Gadolinium pozitive) persistă circa 3 săptămâni de la apariție. Leziunile care încarcă cu Gadolinium sunt de obicei omogene dar pot fi nodulare, inelare sau bizare.



S-a constatat că leziunile care încarcă SDC apar mai frecvent decât recăderile clinice (unele leziuni sunt silențioase din punct de vedere clinic și se corelează slab cu dizabilitatea) dar ele sunt un marker al activității bolii. După faza acută în care leziunile încarcă cu Gadolinium, bariera hemato encefalică este reparată și se trece în faza subacută a leziunilor care durează 3-6 luni. Edemul se resoarbe și leziunile se remielinizează. O parte (40-60%) din leziunile T1 hipointense asociate cu încărcare SDC vor evolua către leziuni T1 izointense în decurs de 6-12 pe luni iar celelalte vor rămâne ca și găuri negre (black holes) mai ales supratentorial. Acestea reflectă demielinizarea severă ireversibilă și pierderea axonală.

Atrofia cerebrală și atrofia măduvei spinării apare ca o manifestare importantă în evoluția sclerozei multiple. Această componentă neurodegenerativă a bolii este oarecum independentă de demielinizarea inflamatorie. În afară de pierderea de țesut cauzată de distrugerea locală a substanței albe și a procesului de dying back, sunt prezente o varietate

⁸ Aspect RMN într-o scleroză multiplă la debut - digitații Dawson

de alte mecanisme patologice potențiale: acumulare de fier, leziuni mitocondriale, activarea microgliilor și stresul oxidativ. Observate longitudinal toate componentele sistemului nervos central (creier, nerv optic, măduva spinării) suferă o pierdere ireversibilă de țesut cu o rată mult mai mare decât cea legată de îmbătrânirea normală. Atrofia corticală debutează precoce în timpul bolii și progresează anual cu 0,5 % - 1 % pe an (Hemond & Bakshi, 2018). Spre deosebire de leziunile T2 din substanța albă observate RMN, atrofia corticală se corelează bine cu dizabilitatea fizică și afectarea cognitivă. Atrofia corticală demonstrează implicarea substanței cenușii în scleroza multiplă. Leziunile corticale pot fi evaluate cu RMN de mare rezoluție (3 Tesla sau 7 Tesla). Procesul de demielinizare corticală, de activare a microgliilor, de apoptoză neuronală și pierderile axonale este precoce în cortexul pacienților cu scleroză multiplă.



În imaginile obișnuite RMN (1,5 T), la circa 90 % din pacienții cu scleroză multiplă definită apar și leziuni ale măduvei spinării. Leziunile de măduva spinării sunt parte a criteriilor diagnostice McDonald. Pentru evaluarea măduvei spinării se folosesc secvențele fast spin-echoT2-weighted și STIR. Leziuni hiperintense T2 sunt mai frecvent întâlnite în porțiunea cervicală a măduvei spinării și se corelează histologic cu demielinizarea inflamatorie. Leziunile focale sunt mai caracteristice în forma recurent

remisivă și devin confluențe pe măsură ce boala evoluează către secundar progresivă. În forma primar progresivă anomaliile din măduva spinării sunt caracteristice și tind să fie mai difuze comparativ cu forma recurent remisivă. RMN-ul de mare rezoluție poate a evalua acurat atrofia măduvei spinării. Aceasta se corelează bine cu gradul dizabilități. O serie de alte tehnici de evaluare imagistică (SWI și semnul venei centrale, Proton Magnetic Resonance Spectroscopy, Magnetization Transfer Imaging -MTI-, diffusion imaging -DTI-, ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide -USPIO-, RMN 3T sau 7T), sunt în curs de dezvoltare sau se folosesc pentru o bună caracterizare a leziunilor și a bolii.

Puncția Lombară: Benzile oligoclonale – Oligoclonal Bands (OCB)

Benzile oligoclonale – Oligoclonal Bands (OCB) – sunt imunoglobuline G și M (IgG și IgM) rezultate din sinteza intratecală și prezente în lichidul cefalorahidian (LCR). Prezența benzilor oligoclonale în LCR reflectă răspunsul umoral central și sunt un instrument diagnostic util. Benzile oligoclonale care apar doar în LCR reprezintă o marcă caracteristică a Sclerozei multiple, fiind detectate în peste 90 % din cazuri (Carta, Ferraro, Ferrari, Briani, & Marrito, 2022). Prin urmare, sinteza intratecală de IgG și prezența OCB sunt caracteristice Sclerozei multiple și pot susține diagnosticul de SM. Un agent cauzativ specific pentru prezența lor nu a fost încă identificat. OCB provin din celulele B clonale produse în sistemul nervos central cât și în sistemul nervos periferic. Examinările biochimice ale plăcilor, mai ales a leziunilor acute au demonstrat prezența excesivă de anticorpi IgG (peste 20 ori față de creierul normal) și care conțin OCB (Kennedy, George, & Yu, 2023).

Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor intratecale IgM are relevanță prognostică pentru că sunt asociate cu o formă mai agresivă de boală (formă cu recăderi frecvente și cu evoluție rapidă spre dizabilitate). Benzile oligoclonale pot fi prezente în cantități mici și în alte boli ale sistemului nervos central (medicate imun, inflamatorii, infecțioase sau neurodegenerative) ceea ce sugerează existența unui proces imun mediat primar sau concomitent. Rar, un proces intratecal umoral imun poate apare la pacienți cu neuropatii periferice inflamatorii ca o consecință a leziunii barierei sânge-rădăcină nervoasă spinală.

Dozarea de Neurofilamente (NFL).

Neurofilamentele sunt proteine cilindrice care mențin stabilitatea axonală. Odată cu lezarea axonilor aceste proteine disipează în LCR și în sânge și sunt un marker al leziunii neuronale/axonale. Spre deosebire de OCB care necesită puncție lombară pentru prelevare de LCR și dozarea lor, Neurofilamentele cu lanț ușor (NFL) se pot doza și din ser, chiar dacă concentrația este de 40 de ori mai mică decât în LCR, ceea ce reprezintă un avantaj pentru pacient. Neurofilamentele cu lanț ușor (neurofilament light NFL) sau cu lanț greu (neurofilament heavy NFH) sunt subcomponente proteice rezultate din leziunile axonale. NFL este componenta cea mai abundentă și cea mai solubilă din citoscheletul axonal și de aceea se dozează cel mai frecvent (Arslan, Arslan, Tuncer, Karabudak, & Dicel, 2022). NFL și NFH se corelează cu activitatea inflamatorie din SMRR și SMPP și prezic progresia spre dizabilitate (Williams, Zetterberg, & Chataway, 2020). NFL sunt și un biomarker al efectului tratamentului. Spre exemplu, Natalizumabul, Rituximabul, Mitoxantrone determină reducerea NFL.

Analize de laborator

Analizele de laborator care se fac de rutină în diagnosticul de scleroză multiplă vizitează mai puțin confirmarea diagnosticului cât mai ales excluderea unor boli asemănătoare clinic sau imagistic, pentru certificarea stării generale de sănătate cât și pentru determinarea unei unor situații comorbide care pot influența opțiunea terapeutică.

Pentru diagnosticul de diferențial se fac analize serologice pentru HIV, sifilis, EBV, borelioză, virusurile hepatitice, teste inflamatorii pentru identificarea unor boli autoimune de tipul vasculitelor, lupusului eritematos sistemic, sarcoidoza, bolilor de colagen, anomalii endocrine, deficitul de vitamina B12. Pentru excluderea neuromielitei optice (boala Devic) și a spectrului de boli asociate se dozează anticorpii anti Aquaporina 4.

În vederea inițierii tratamentelor de modelare imună pacientul este evaluat inițial hemoleucogramă, probe hepatice, probe renale, și teste serologice pentru identificarea virusului John Cunningham (JCV). JCV poate determina o infecție cerebrală serioasă la pacienții imunodeprimați numită leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML). De asemenea trebuie exclusă tuberculoza latentă determinând quantiferon-ul pentru a preveni activarea bolii. O parte din medicația de modelare a bolii determină o supresie a producerii de limfocite și leucocite care este factor de risc pentru infecții intercurrente. În funcție de medicația utilizată există protocoale de urmărire a diferitelor probe de laborator.

Potențiale evocate vizuale și auditive

Potențialele evocate constau în înregistrarea răspunsului cortical după stimularea vizuală (PEV), auditivă (PEA), somatosenzorială (PES). Sunt utile în urmărirea evoluției bolii întrucât la o încărcătură lezională mare potențialele evocate sunt întârziate. În funcție de tipul de potențiale evocate întârziate se pot stabili localizarea demielinizărilor asimptomatice (de exemplu căile vizuale anterioare pentru PEV, căile auditive pentru PEA).

Criteriile McDonald pentru diagnosticul sclerozei multiple

Criteriile McDonald s-au impus deoarece există diverse boli asemănătoare sclerozei multiple din punct de vedere clinic și imagistic. Adeseori se întâlnesc în practica medicală RMN-uri care au leziuni demielinizante de natură vasculară aterosclerotică sau vasculitică care pot fi atribuite în mod greșit sclerozei multiple. Criteriile McDonald ajută de asemenea, la documentarea corectă și precoce a sclerozei multiple. Criteriile McDonald au fost revizuite în decursul timpului de mai multe ori; forma actuală datează din 2017.

Pacienții cu două sau mai multe atacuri și dovezi clinice a peste două leziuni sau două atacuri și dovada clinică a unei leziuni cu anamneză clară de atac precedent întrunesc criteriile de diseminare în spațiu (DIS) și timp (DIT) pentru a se pune diagnosticul de RRMS.

- Pacienții cu două atacuri și o leziune necesită o dovadă de diseminare în spațiu (DIS) confirmată printr-un atac adițional într-o altă zonă a sistemului nervos central sau leziuni T2 în două arii ale SNC.
- Pacienții cu un atac și cel puțin 2 leziuni necesită confirmarea DIT (diseminare în timp) printr-un atac adițional sau prezența simultană a leziunilor care încarcă SDC cu cele care nu încarcă, sau o nouă leziune T2 față de nivelul de bază, sau prezența benzilor oligoclonale în LCR.
- Pacienții cu un atac și o leziune necesită dovada DIS confirmată printr-un atac adițional între o locație diferită a SNC sau cel puțin o leziune T2 două arii diferite și confirmarea DIT printr-un atac adițional sau, prezența concomitentă a leziunilor care încarcă sau nu încarcă SDC, sau o leziune T2/SDC în plus față de imaginea inițială, sau benzi oligoclonale în LCR.
- Pacienții cu progresie continuă de la debut după un an de progresia bolii necesită dovada DIS prin cel puțin o leziune T2 (periventriculară, corticală, juxtacorticală, sau infratentorială) sau două leziuni ale măduvei spinării, sau benzi oligoclonale în LCR.

Diagnosticul diferențial

Trebuie să excludă **neoplasmele de măduva spinării** cum ar fi astrocitoamele sau ependimoame, encefalomielita acută diseminată (ADEM), boala Schilder, scleroza concentrică Balo, sarcoidoza, arteriopatia cerebrală autozomal dominantă cu infarcte subcorticale și leuco encefalopatie (CADASIL), mielita transversă, infarctul măduvei spinării, vasculite, mielita de iradiere, fistule arteriovenoase, leucoencefalita progresivă multifocală, sindromul neuroanemic prin deficit de vitamina B 12, boala vaselor mici de natură ischemică.

- **ADEM** este considerată o patologie post infecțioasă sau post vaccinală de natură autoimună, monofazică, care evoluează cu demielinizare difuză. Encefalita debutează acut cu disfuncție motorie, senzitivă, cerebeloasă, semne de nervi cranieni și encefalopatie care poate progresa spre comă și eventual deces (în 30 % din cazuri). Această encefalită imună de obicei răspunde terapeutic la corticoterapie.
- **Boala Schilder** este o boală demielinizantă masivă, cu evoluție severă prezentă la copii sau adolescenți. Deteriorarea evoluează în luni sau câțiva ani spre cecitate

corticală, hemiplegie sau paraplegie. Unii pacienți răspund la corticoterapie sau imunosupresie.

- **Scleroza concentrică Balo** este considerată de unii autori ca o variantă de boală Schilder cu leziuni RMN care sugerează progresia bolii dinspre ventriculii cerebrali spre exterior. Boala se asociază cu mai multe elemente inflamatorii în LCR și o evoluție mai rapidă decât în SM.
- **Sarcoidoza** afectează SNC în 5% din cazuri. Se întâlnește frecvent implicarea pială observabilă la RMN cu SDC.
- **CADASIL** afectează vasele cerebrale sanguine mici și medii producând cefalee recurentă, accidente vasculare cerebrale și crize convulsive. Mutațiile se găsesc pe gena Notch 3.
- **Mielita transversă** este o mielopatie idiopatică inflamatorie care se observă pe RMN ca un edem al Măduvei spinării care afectează un segment mai lung decât în SM și care încarcă SDC.
- **Infarctul măduvei spinării** este de obicei o leziune unică, localizată toracic, ce cuprinde și substanța cenușie anterioară (teritoriul de distribuție a arterei spinale anterioare. Pacienții au factori de risc vascular și sunt mai vârstnici.
- **Procesele vasculitice** precum Lupusul eritematos sistemic, pot da leziuni la nivelul măduvei spinării care mimează SM.
- **Mielita de iradiere** apare după iradiere în doze mari după o latență de 1-3 ani.
- **Fistula arterio-venoasă** apare mai ales la nivel toraco-lombar, la pacienți mai în vârstă care au un lung istoric de lumbago.

Prognostic

Netratați, peste 30 % din pacienții cu scleroză multiplă vor dezvolta dizabilitate importantă în 20-25 de ani după debut. Studiile clinice cu medicație care modifică boala au arătat că acestea încetinesc progresia dizabilității dar nu e clar dacă această încetinire poate fi menținută pe perioade lungi de timp. 5 -10 % din pacienți au o formă de scleroză multiplă ușoară în care nu există dizabilitate fizică semnificativă deși boala evoluează de decenii și pe RMN se constată multiple noi leziuni. Totuși evaluarea atentă a pacienților cu forme ușoare identifică un anumit grad de deteriorare cognitivă. Pacienții bărbați cu scleroză multiplă primar progresivă au cel mai rău prognostic pentru că răspunsul la tratament este slab și dizabilitatea se accentuează rapid. Prezența leziunilor de măduva spinării în scleroza multiplă primar progresivă este de asemenea un factor de prognostic negativ, determinând progresia rapidă a dizabilității. Speranța de viață este scurtată doar puțin la pacienții cu

scleroză multiplă. Reducerea speranței de viață este estimată la 7-14 ani. În general, rata de supraviețuire se corelează cu gradul dizabilității.

Pentru urmărirea evoluției bolii se folosește scala EDSS. Aceasta are scoruri funcționale pentru funcția piramidală, cerebeloasă, de trunchi cerebral, funcția senzitivă, funcția vezicală și a colonului, funcția vizuală, și funcția cerebrală (cognitivă). Funcția ambulatorie constă într-o scală de la 0 ambulație deplină până la 10 deces prin SM.

Ambulația	Ambulație deplină	0
	Ambulație deplină, auto-suficient până la 12 ore zilnic în ciuda dizabilității	4
	Ambulație deplină, poate lucra o normă întreagă, cu asistență minimală. Poate merge peste 300 m fără ajutor sau pauză.	4,5
	Merge 200 m fără ajutor sau pauză; dizabilitatea nu permite activitate pe toată ziua	5
	Merge 100 m fără ajutor sau pauză; dizabilitatea nu permite activitate pe toată ziua	5,5
	Are nevoie de ajutor intermitent sau unilateral pentru a merge 100 m cu/fără pauză	6
	Are nevoie de ajutor bilateral constant (baston, cârje) pentru a merge 20 m fără repaus	6,5
	Incapabil să meargă peste 5 m chiar cu ajutor; în scaun cu rotile se deplasează singur și face transferul singur de pe pat în scaun	7
	Nu poate face decât pași; stă în scaun cu rotile, are nevoie de ajutor la transfer, poate conduce singur scaunul dar nu pe o zi întreagă, poate avea nevoie de scaun motorizat.	7,5
	La pat sau în scaun cu rotile condus de altcineva; poate sta cea mai mare parte a zilei în afara patului; menține o serie de funcții de autoîngrijire	8
	Imobilizat la pat cea mai mare parte a zilei; se poate folosi de brațe; mai are câteva funcții de autoîngrijire	8,5
	Imobilizat complet la pat; poate comunica și mânca	9
	Total imobil în pat; nu poate comunica eficient sau nu poate mânca/înghiți	9,5
	Deces dat de scleroza multiplă	10

Sistem funcțional

Piramidal	Normal	0
	Semne anormale fără dizabilitate	1
	Dizabilitate minimă	2
	Parapareză ușoară sau moderată sau hemipareză; monopareză severă	3
	Parapareză sau hemipareză marcată, sau tetrapareză moderată; sau monoplegie	4
	Paraplegie, hemiplegie, sau tetrapareză marcată	5
	Cvadriplegie	6
Cerebelos	Normal	0
	Semne anormale fără dizabilitate	1
	Ataxie ușoară	2
	Ataxia moderată a trunchiului sau a membrelor	3
	Ataxia severă a membrelor	4
	Incapabil să facă mișcări coordonate din cauza ataxiei	5
Trunchi cerebral	Normal	0
	Doar semne anormale	1
	Nistagmus moderat sau altă dizabilitate ușoară	2
	Nistagmus sever, pareze oculare, sau dizabilitate moderată a altor nervi cranieni	3
	Dizartrie sau altă dizabilitate marcată	4
	Incapabil să înghită sau să vorbească	5
Sensibilitate	Normal	0
	Vibratorie sau dermolexie scăzută doar în 1-2 membre	1
	Ușoară scădere a sensibilității tactile, dureroase, mioartrokinetice; scăderea moderată a sensibilității vibratorii în 1-2 membre sau scăderea sensibilității vibratorii în 4 membre	2

	Scădere moderată în sensibilitatea tactilă, dureroasă sau mioartrokinetică și /sau pierderea sensibilității vibratorii în 1-2 membre; sau scădere ușoară a sensibilității tactile și dureroase și/sau scădere moderată la toate testele proprioceptive în cele 4 membre	3
	Scădere marcată în sensibilitatea tactilă, dureroasă sau pierderea sensibilității proprioceptive în 1-2 membre; sau scădere moderată a sensibilității tactile și dureroase și/sau scădere severă la toate testele proprioceptive în peste 2 membre	4
	Pierderea sensibilității în 1-2 membre; sau scădere moderată a sensibilității tactile și/sau proprioceptive pe cea mai mare parte a corpului (sub cap)	5
	Sensibilitate pierdută sub cap	6
Veziță și colon/anus	Normal	0
	Ușoară disfuncție urinară (micțiuni imperioase, retenție sau dificultăți)	1
	Disfuncție urinară moderată (micțiuni imperioase, retenție urinară sau fecală) sau incontinență rară	2
	Incontinență urinară frecventă	3
	Nevoie de caterizare aproape constantă	4
	Pierderea funcției vezicale	5
	Pierderea funcției vezicale și anale	6
Vizual	Normal	0
	Scotom cu acuitate vizuală (AV) corectată peste 20/30	1
	Scotom cu acuitate vizuală maximală (corectată) între 20/30 și 20/50	2
	Scotom larg, sau scădere moderată a câmpului vizual cu AV maximă de 20/100-20/200	3
	Scădere marcată a câmpului vizual AV maximală 20/100-20/200; grad 3 plus AV la ochiul bun sub 20/60	4
	AV maximală mai mică de 20/200; grad 4 plus AV la ochiul bun sub 20/60	5
	Grad 5 plus AV maximală la ochiul bun sub 20/60	6

Cerebral	Normal	0
	Doar modificări afective	1
	Ușoară disfuncție mentală	2
	Moderată difuncție mentală	3
	Scădere marcată în cogniție (sindrom cerebral moderat)	4
	Demență sau sindrom cerebral cronic sever	5
Altele	Normal	0
	MS	1

Decesul survine de obicei după complicații precum cele pulmonare, renale, complicații ale sclerozei multiple, suicid sau alte cauze nelegate de scleroza multiplă. Rata de suicid este mai mare la pacienții cu scleroză multiplă și poate fi considerată ca o cauză de deces în scleroza multiplă.

Bibliografie:

1. Carta, S., Ferraro, D., Ferrari, S., Briani, C., & Marrito, S. (2022, Sep). Oligoclonal bands: clinical utility and interpretation cues. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 59(6), doi: 10.1080/10408363.2022.2039591.
2. Kennedy, P. G., George, W., & Yu, X. (2023). The elusive nature of the oligoclonal bands in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, <https://doi.org/10.1007/s00415023-12081-7>.
3. Hemond, C. C., & Bakshi, R. (2018, Mai). Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(5), 10.1101/cshperspect.a028969.
4. Williams, T., Zetterberg, H., & Chataway, J. (2020, mai). Neurofilaments in progressive multiple sclerosis: a systematic review. *Journal of Neurology*, 268, <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09917-x>.
5. Arslan, B., Arslan, G., Tuncer, A., Karabudak, R., & Dicel, A. (2022, Apr). Evaluation of cerebrospinal fluid neurofilament light chain levels in multiple sclerosis and non-demyelinating disease of the central nervous system: clinical and biochemical perspective. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, DOI: 10.17305/bjbms.2021.7326.
6. Kale, N. (2016, oct). Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye and Brain*, 8, doi: 10.2147/EB.S54131.
7. Fadda, G., Flanagan, E. P., Cacciaguerra, L., Jitprapaikulsan, J., Solla, P., Zara, P., & Sechi, E. (2022, Nov). Myelitis features and outcomes in CNS demyelinating disorders: Comparison between multiple sclerosis, MOGAD, and AQP4-IgG-positive NMOSD. *Frontiers in Neurology*, 13, doi: 10.3389/fneur.2022.1011579.
8. Yang, Y., Wang, M., Zhong, M., Wang, Y., Luan, M., Li, X., & Zheng, X. (2022, Apr). Cerebellar and/or Brainstem Lesions Indicate Poor Prognosis in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *frontiers in Neurology*, 13, doi: 10.3389/fneur.2022.874388.

Scleroza multiplă: tratament și măsuri de recuperare

Tratament în scleroza multiplă

Principii generale

Datorită spectrului larg de manifestări produse de scleroza multiplă (oboseală, amorțeli, deficit motor, modificări vizuale, spasticitate, funcție vezicală și intestinală, depresie, dizatrie, ameteți, disfuncții cognitive, tremor) scleroza multiplă trebuie tratată de o **echipă multidisciplinară**. Pentru o primă imagine a complexității problemelor apărute în scleroza multiplă vom nota că

- oboseala este un simptom neglijat din scleroza multiplă dar afectează performanță ocupațională. Circa 90% din pacienți raportează oboseală generală și 70% raportează senzația de oboseală frecvent sau întotdeauna.
- Deficitul cognitiv precoce este obișnuit; deși neglijat afectează activitățile de zi cu zi.
- Depresia la anumiți pacienți poate fi reactivă la boală, secundară terapiei sau este legată de oboseală și deficit cognitiv.
- Pacienții cu scleroză multiplă au un risc permanent de infecție de tract urinar inferior, cu o prevalență estimată între 49 și 92 %. Pentru aceasta există tratamente farmacologice și non farmacologice. Injecțiile cu toxină botulinică au ameliorat simptomele urinare la 76% din pacienți.

Exercițiile mai ales programele individualizate sau dovedit că ajută cu flexibilitatea, oboseala, depresia și tulburările de echilibru. Extractele de cannabis au rezultate promițătoare pentru infecția de tract urinar dar și pentru simptomele generale SM, mai ales în ceea ce privește spasticitatea.

Tratament medical

Tratamentul medicamentos al sclerozei multiple se adresează celor 3 stâlpi terapeutici.

- Primul stâlp este reprezentat de tratamentul episodului acut de boală.
- Al 2-lea stâlp se referă la terapiile modificatoare de boală iar
- Al 3-lea stâlp se referă la tratamentul simptomatic al bolii.

Tratamentul episodului acut se face cu corticoterapie. Pentru a evita efectele secundare pe termen lung ale corticoidilor administrați în formă cronică, în prezent se preferă o „puls-terapie” cu metil prednisolon intravenos administrat în doze mari (3000 mg/cură) pe o durată de 3-6 zile. Cursul de corticoterapie în doze mari poate fi prelungit pe o perioadă de 1-2 săptămâni cu Prednison în doze antiinflamatorii (0,5-1 mg/kg corp). Utilizarea puls-terapiei

cu metil-prednisolon s-a dovedit a scurta episodul de boală activă și a dus la o recuperare mai bună a deficitelor motorii corespunzătoare episodului de boală. În schimb corticoterapia nu și-a dovedit eficiența pe termen lung. Nu modifică frecvența episoadelor de boală și nu modifică încărcătura lezională pe RMN, implicit din SNC. Sunt situații în care episodul de boală este agresiv, nu răspunde adecvat la corticoterapie (de exemplu în mielite). Pentru aceste situații particulare se poate folosi tratamentul prin plasmafereză sau imunoglobuline intravenos (IGIV). Ca urmare a corticoterapiei sau a imunoterapiei episodul de boală se reduce de la câteva săptămâni la 10-14 zile.

Al 2-lea stâlp de terapie se referă la **medicația modificatoare de boală (DMT)**. Această medicație se administrează pentru a preveni inflamația și noi episoade de boală. Acționează asupra diverselor tipuri de leucocite și limfocite cu rol cheie în procesul imun alterat și în anumite faze cheie a producției de anticorpi sau a parcursului lor către țesuturile țintă. Terapia modificatoare de boală s-a dovedit a diminua încărcătura lezională și a distanța episoadele noi de boală prin aceasta prevenind agravarea neurologică progresivă. Istoric, primul reprezentant al DMT este interferonul beta 1A și beta 1B.

Pacientul trebuie să știe că medicația modificatoare a bolii (DMT) este prescrisă pentru a reduce recăderile și noile leziuni RMN și nu pentru a ameliora simptomatologia bolii. Terapiile modificatoare de boală se prescriu doar în centre cu infrastructura adecvată pentru a monitoriza, evalua și a detecta efectele secundare. Interferonii, glatiramer acetatul trebuie oferite pacienților cu Sindrom clinic izolat (CIS) și RMN anormal sugerând SM chiar dacă nu au diagnostic cert de boală. Tratamente înalt eficiente de modificare a bolii trebuiesc luate în considerare de la început, în funcție de gradul de activitate a bolii și caracteristicile pacientului.

Pentru SMRR tratamentul trebuie să țină cont de terapiile disponibile, caracteristicile pacientului, severitatea bolii, profilul de siguranță, accesibilitatea la planning familial și valorile personale ale pacientului. La pacienții cu dovezi de activitate a bolii (noi leziuni, noi episoade de boală, atrofia SNC, prezența neuro filamentelor cu lanț ușor) se poate lua în considerare un tratament mai agresiv, mai eficace dar mai riscant.

Considerații speciale. În timpul sarcinii activitatea boli diminuează dar crește postpartum. Managementul terapeutic al femeilor în perioada fertilă trebuie să țină cont de planurile de sarcină și de perioada postpartum. De asemenea trebuie considerat impactul întreruperii tratamentului, efectul terapiei asupra fătului și planurile de alăptare. Riscul cel mai mare de

recădere în timpul sarcinii este în primul trimestru. Dacă pacienta face o recădere în timpul sarcinii poate fi luată în considerare o cură scurtă de corticoizi în doze mari.

Ghidul ECTRIMS prevede că femeile fertile trebuie avertizate că terapiile modificatoare de boală (DMT) nu sunt avizate pentru utilizarea în timpul sarcinii cu excepția glatiramer acetatului și a interferonilor. Aceștia pot fi utilizați și oferți în sarcină după evaluarea riscurilor și beneficiilor. Dimetilfumatul poate fi utilizat până când se confirmă sarcina. Pentru femeile cu boli agresive care doresc să rămână însărcinate se poate lua în considerare tratamentul de reconstrucție imună cu alemtuzumab sau cladribine cu 4-6 luni înainte de sarcină.

Tratamentul cu anti CD20 (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab și ublituximab) este riscant pentru făt, deci trebuie făcut înainte de sarcină cu două până la șase luni (ultima perfuzie). Dacă măsura de precauție nu a fost respectată se impune stoparea medicației în momentul confirmării sarcinii. Tratamentului cu natalizumab se poate continua pe timpul sarcinii folosind o schemă la șase săptămâni de la sfârșitul celui de al doilea trimestru sau până la sfârșitul săptămânii 34. Dacă este necesar, se poate relua după naștere.

DMT de prima linie

Glatiramer acetatul este un aminoacid copolimer care seamănă cu o proteină naturală mielinică. Este indicat în tratamentul formelor recurent-remisive (SMRR). Se recomandă 40 mg de trei ori pe săptămână injectabil subcutanat, la distanțate de cel puțin 48 de ore. Primele injecții trebuie supervizate de cadru medical care învață pacientul cu această ocazie să și le administreze. Medicamentul probabil modifică activarea celulelor T helper sau a diferențierii celulare, cu producție de celule T reglatoare. Reduce frecvența recăderilor și are efect pozitiv pe activitatea bolii văzută pe RMN. Ca efecte adverse se notează infecții, gripă, anxietate, depresie, cefalee, vasodilatație, dispnee, grețuri, înroșiri, dureri articulare, lombare și dureri toracice.

Interferonul Beta este disponibil sub formă de Beta 1-a și Beta 1b. Se utilizează în SMRR. Necesită titrare pentru a atinge doza optimă și a minimiza efectele adverse. Se administrează subcutanat de trei ori pe săptămână. Se poate administra și mai frecvent la pacienți cu recăderi anuale. Interferonul beta-1 b se injectează subcutanat tot a doua zi. Acționează prin alterarea rețelei citokinelor blocând răspunsul T- helper și reducând migrarea celulelor T prin bariera hemato-encefalică (BHE). Efectele secundare sunt asemănătoare gripei, amețeli, neutropenie, limfopenie, leucopenie, trombocitopenie și anemie.

Dimetil Fumaratul este un medicament care reduce inflamația. Mecanismul de acțiune în scleroza multiplă nu este înțeles. Este aprobat pentru tratamentul adulților cu SMRR. Tratamentul se inițiază cu 2x120 mg/zi timp de o săptămână apoi se crește doza la 2x240 mg/zi. Medicația se administrează împreună cu alimente pentru a evita efectele adverse gastrointestinale. Poate produce leziuni hepatice leuco-encefalopatie multifocală progresivă, înroșiri, reacții anafilactice, infecții și infecții cu HZV, sindrom Fanconi. Dă de obicei diaree, grețuri, dureri abdominale.

Teriflunomida inhibă sinteza pirinei prin inhibarea din hidrorotat de hidrogen, astfel se reduce proliferarea celulelor T și B activate fără a produce moarte celulară. Se poate folosi la pacienți cu vârste mai mari de 10 ani cu SMRR. Înaintea tratamentului, trebuie făcute ALT/GPT, hemoleucograma și trebuie măsurată tensiunea arterială. Acestea se vor monitoriza pe tot parcursul tratamentului. Doza obișnuită este de 14 mg pe zi la adulți. Efectele secundare pot fi diaree, creșterea ALT, grețuri și alopecie.

DMT utilizată pentru SM activă și foarte activă

Terapii de reconstituire imună.

Alemtezumab este un anticorp monoclonal împotriva proteinei CD 52. Este utilizat în monoterapie pentru adulți cu SMRR înalt activă. Trebuie precauții pentru a evita boli autoimune, reacții severe la perfuzie și riscul infecțiilor. Se administrează intravenos în două cure la interval de un an. Necesită corticosteroizi în doze mari și profilaxia herpes Zosterului în timpul tratamentului. Administrarea se poate face doar în spital unde există acces la ATI. Ce efecte adverse se notează Rush, cefalee, febră, infecții de tract respirator.

Cladribina este un imunosupresor care afectează limfocitele B și T în așa fel încât se întrerupe efectul în cascadă care determină MS. Se recomandă la adulți cu forme înalt active de SMRR. Se administrează 3,5 mg/kg în total, în două cure de câte două săptămâni la interval de un an. Trebuie numărate limfocitele care trebuie să fie normale înainte de prima cură și trebuie să fie de cel puțin 800/mm înainte de a doua cură. Se evită la pacienții care au insuficiență renală moderată sau severă. De asemenea se monitorizează funcția hepatică. Cele mai comune efecte adverse sunt limfopenia și herpes zoster-ul.

Ocrelizumab este un anticorp monoclonal împotriva moleculelor CD-20 de pe suprafața celulelor B. Este recomandat pentru tratamentul adulților cu SMRR care au semne de activitate inflamatorie. Medicamentul se administrează intravenos cu o doză inițială de 300

mg urmată de o altă doză de 300 mg două săptămâni mai târziu. Dozele subsecvente sunt de 600 mg administrate la interval de 6 luni. Trebuie să existe suport medical pentru a face managementul reacțiilor adverse legate de perfuzie. Pacienții trebuiesc evaluați pentru hepatită B înainte de prima doză. Cele mai frecvente efecte secundare sunt infecțiile respiratorii, nazofaringite, gripă, scăderea IgG și reacții legate de perfuzie.

Terapiile continue

Fingolimod este un modulator al receptorului de sfingosin 1 fosfat (S1P) care acționează menținând anumite limfocite în țesutul limfoid, prevenind trecerea lor prin BHE în SNC. Este recomandat ca monoterapie pentru SMRR foarte activă la pacienți peste 10 ani care nu au avut răspuns bun la unul dintre DMT de primă linie. Doza recomandată pentru adulți este de 0,5 grame zilnic. Pacienții trebuie să facă un EKG și măsurarea TA înainte de prima doză și apoi trebuiesc monitorizați pe o perioadă de șase ore pentru TA și EKG. Efecte secundare obișnuite sunt creșteri ale enzimelor hepatice, diaree, tuse, gripă, sinuzită, și dureri lombare.

Natalizumab este un anticorp monoclonal umanizat care acționează împotriva $\alpha 4$ -integrin, parte a antigenului cu activare întârziată VLA-4 pe leucocite. Inhibiția VLA-4 blochează celulele T la nivelul BHE. Se administrează la pacienți cu SMRR înalt activă care nu au avut rezultat la alte DMT. Se administrează în perfuzie câte 300 de mg la interval de 4 săptămâni. Pacienții trebuie avertizați legat de riscul de Leuco-encefalopatie progresivă multifocală care risc depinde de durata terapiei, utilizarea imunosupresivelor, și de prezența anticorpilor anti-JC virus. Ca efecte secundare apar infecții nazofaringe, infecții de tract urinar inferior, și la perfuzie, grețuri, amețeală, cefalee, artralgii.

Ofatumumab este un anticorp monoclonal (IgG1) uman anti CD-20 care este indicat în forme active de boală. Se administrează subcutanat de către pacient în doze de 20 de mg în săptămâna S0, S1, S2, S4 și apoi lunar. Primele doze trebuie supravegheate. Crește riscul de infecție, PML (encefalopatie progresivă multifocală) sau hepatită B. Dă infecții respiratorii, reacții la injecție, și infecții de tract urinar.

Transplantul de celule stem reprezintă una din terapiile investigate în ultimii 10 ani. Până în prezent nu au fost date convingătoare despre rezultatul acestor terapii deși informații anecdotice ne-au parvenit prin pacienți. Studii recente au dovedit că transplantul cu celule stem hematopietice autologe (AH SCT) în scleroza multiplă secundar progresivă duce la mai puțină dizabilitate și o rată mai scăzută de recădere comparativ cu alte terapii modificatoare de boală (DMT). Peste 60% din pacienți cu scleroză multiplă secundar

progresivă care au primit transplant de celule stem autologe hematopoetice (AHSCT) nu au mai avut progresia bolii în următorii cinci ani. La acești pacienți ameliorarea a fost menținută ani de zile după tratament. Scorurile de dizabilitate au rămas mai joase de-a lungul a 10 ani. Pacienții cu forma secundar progresivă de scleroză multiplă nu beneficiază de terapii modificatoare de boală. Celelalte medicații cu care s-a comparat eficacitatea AHSCT au fost: Beta Interferon, Azathioprine, Glatiramer acetat, Mitoxantrone, Fingolimod, Natalizumab, Methotrexat, Teriflunomide, Ciclofosfamida, Dimetil fumarat, Alemtuzumab.

Tratamentul simptomatic necesită intervenția echipei multidisciplinare. Fiecărui simptom prezent în tabloul clinic individual i se pot identifica soluții terapeutice care ameliorează sau chiar rezolvă anumite acuze. Fenomenele senzitive și dureroase din scleroza multiplă pot fi tratate cu medicație anti crize (ASM - Antiseizure medication) precum Pregabalin, Gabapentin sau Carbamazepin. Canabinoizii s-au dovedit eficienți în spasticitatea din SM (Martinez-Paz și alții, 2023). Injecțiile cu toxină botulinică sunt prima linie de terapie pentru spasticitatea focală. Disfuncția vezicală beneficiază de medicație de tipul Inkontan, Cisrelax și de evaluare urologică. Tulburările depresive pot fi corectate cu medicație antidepresivă (SSRI, antidepresive triciclice)

Tratament de recuperare în scleroza multiplă

Ține cont de ariile funcționale afectate care, la rândul lor depind de durata bolii, de agresivitatea bolii, de nevoile și particularitățile pacientului. Trebuie evaluate elementele ce țin de limitarea fizică prin boală dar și de tipul de activități în care e angrenat pacientul, de tipul de participare sau de tipul de restricție resimțit, de factorii de mediu potențial limitativi dar și de factori personali. Toate aceste elemente se evaluează pentru identificarea celor mai oportune soluții pentru a crește nivelul de autonomie și autodeterminare.

Nivel de funcționare	Descriere	Exemple relevante pentru SM
Modificări structurale și funcționale ce țin de corp	Pierderea sau afectarea unor părți anatomice ale corpului, a funcțiilor fiziologice sau psihologice	Structura creierului sau măduvei spinării Nivel de energie Funcții cognitive Vedere Propriocepție Patternul mersului
Activități și limitări ale activităților	Identifică abilitatea individuală sau dificultatea de a executa o sarcină sau acțiune	Rezolvarea problemelor Schimbarea pozițiilor de bază ale corpului Ridicare sau cărarea obiectelor Mersul Spălatul singur
Participare/ restricții de participare	Identifică implicarea individului în situații de viață sau problemele pe care le resimte în aceste situații	Activități zilnice Folosirea transportului Munca Angajarea în viața de familie Angajarea în activități recreative sau de timp liber
Factori de mediu	Surprinde contextul social, fizic și atitudinal în care oamenii își duc viața	Temperatura Cadrele medicale Atitudinea familie Dispozitivele de mers Accesibilitatea în clădiri Modificările locului de muncă
Factori personali	Surprinde elemente interne care influențează modul în care un individ resimte dizabilitatea (vârsta, genul, trecutul, strategiile de coping, modelele comportamentale)	

Descriere și exemple ale nivelului de funcționare în SM (Finlayson, 2013)

Obiectivele, grupul țintă și condițiile necesare pentru recuperare în scleroza multiplă

Recuperarea este un proces activ, orientat către client, care îi îmbunătățește starea și este un proces de obicei limitat în timp. Obiectivele pentru care colaborează echipa de recuperare, familia și pacientul sunt:

- Autoîngrijirea/ self managementul simptomelor din SM astfel încât să aibă un impact (medical, emoțional, fizic) minim în viața de zi cu zi.
- Menținerea abilităților curente, recuperarea abilităților pierdute și maximizarea independenței în activitățile zilnice.
- Prevenirea deteriorării și a apariției de noi restricții sau de noi boli.
- Creșterea participării și autonomiei în în rolurile de viață
- Educația pentru a solicita servicii și suport necesar.
- Promovarea sănătății la modul general, a stării de bine și a echilibrului în viață.

Ca strategii pentru atingerea acestor obiective sunt antrenamentele specifice pentru rezolvarea unor sarcini, exerciții terapeutice, prescripția și antrenamentul pentru a folosi echipamentul adaptat, modificarea locuinței, antrenament pentru self management, educație pentru sănătate, promovarea sănătății, consiliere, consultații și reîndrumare către alte specialități. Pentru a rezolva paleta largă de probleme ridicate de scleroza multiplă se impune o bună colaborare în echipa multidisciplinară. Această echipă interdisciplinară trebuie coordonată și constituită în funcție de nevoile specifice ale pacientului. Principalii beneficiari și parteneri ai echipei multidisciplinare sunt pacienții dar și membrii familiei, prieteni, îngrijitori informali, colegi de lucru sau alte persoane din anturajul pacientului. Recuperarea în SM urmează principiile de recuperare generală cu observația că boala afectează persoane tinere, este cronică, progresivă și are o evoluție variabilă și impredictibilă. Programul de recuperare se construiește pornind de la impactul simptomelor bolii și a consecințelor lor în viața de zi cu zi.

Evaluarea inițială se face pentru a identifica problemele, contextul, și resursele pe care le are pacientul. Scopul este acela de a seta obiective pentru intervenție, de a dezvolta un plan de tratament, și de a monitoriza progresul. Evaluarea de bază se realizează prin interviu, observarea performanței inițiale, administrare de chestionare standard. În evaluarea inițială trebuie făcut istoricul bolii (tipul de boală, tratamente modificatoare de boală, terapie, terapii alternative), nivelul de funcționare curentă al pacientului și nivelul dorit de funcționare. Se identifică elementele motivatoare ale pacientului și pregătirea pentru a face modificări

comportamentale și ale stilului de viață, stadiu de dezvoltare al pacientului (adolescență, tinerețe, perioadă reproductivă), rolurile sociale și responsabilitățile, natura relațiilor sociale și amploarea lor.

Setarea obiectivelor se realizează împreună cu familia și echipa de recuperare. Pentru a fi benefice obiectivele trebuie negociate cu pacientul pentru a satisface prioritățile, stilul de viață și valorile lui. De multe ori prioritățile echipei de reabilitare nu se suprapun peste cele ale pacientului. Gradul de suprapunere a obiectivelor este 1,7 din 5 priorități. Pentru a se ajunge la o concordanță între obiectivele echipei de recuperare și obiectivele pacientului se poate educa pacientul în privința bolii și problemelor întâmpinate, se pot folosi instrumente de identificare a problemelor, performanței funcționale și a priorităților pacientului. Obiectivele fixate trebuie să fie SMART (**S**pecifice, **M**ăsurabile, de **A**tins, **R**ealiste, și **I**ncadrate în **T**imp). O altă abordare este aceea a metodelor ABCD care orientează obiectivele în funcție de Audiență, Boală, Comportament, și gradul afectării (Degree).

Planificarea intervențiilor și pusul în practică. În această etapă să stabilesc durata intervenției, locul intervenției, frecvența intervenției, secvența după care se face fiecare intervenție, care sunt strategiile folosite, cum sunt aceste strategii modulate în funcție de performanțele pacientului, cât de intense sunt ședințele. Evaluarea nevoilor, resurselor disponibile (spațiu, echipament, materiale educaționale, prezența kinetoterapeuților) definește calea pe care va merge pacientul în procesul de recuperare.

Monitorizarea progresului și evaluarea rezultatelor. Setarea obiectivelor și documentarea planului de intervenție permite monitorizarea progresului și a rezultatelor precum și discutarea cu pacientul despre potențiale modificări în planul terapeutic. După inițierea intervenției sunt necesare reevaluări periodice pentru a stabili dacă sunt progrese și dacă pacientul este apt să mențină ritmul propus inițial. În acest proces de evaluare periodică se pot modifica intervențiile în sensul scăderii intensității lor sau creșterii intensității lor. În cursul procesului de recuperare există un feedback permanent dat de pacient către furnizor care are consecințe imediate asupra efortului depus de pacient. Totuși este importantă reevaluarea formală a stării pacientului cu același set de scale folosit inițial. Doar evaluarea formală documentează obiectiv evoluția pacientului.

Finalizarea, urmărirea și reevaluarea periodică a pacientului. Odată ce recuperarea și-a atins scopul sau dacă pacientul nu mai face progrese (a atins un platou) se poate întrerupe recuperarea. Se recomandă ca pacienții cu scleroză multiplă să fie întrebați dacă doresc

reevaluarea periodică a situației lor și dacă da, trebuie fixat un interval rezonabil la care vor fi reevaluați. Pentru pacienții cu afectare severă se recomandă o reevaluare anuală pentru a actualiza nevoile de suport. La terminarea perioadei de recuperare este important ca echipa să discute împreună cu clientul obiectivele care au fost atinse atât din punct de vedere al clientului cât și din punctul de vedere al echipei. În cazul în care se identifică obiective nesatisfăcute și care nu pot fi satisfăcute de echipa de recuperare pacientul trebuie îndrumat către alte servicii. Uneori urmărirea se poate face telefonic la câteva săptămâni după încheierea recuperării pentru a stabili dacă au apărut alte declinuri funcționale semnificative ce necesită un alt set de obiective și intervenții.

Membrii echipei de recuperare și rolurile lor

Persoana cu scleroză multiplă și familia sau îngrijitorii sunt în centrul procesului de recuperare și trebuie considerate ca parteneri/colaboratori în toate eforturile de recuperare. Medici de diferite specialități (neurolog, medic de familie, sau specialist în recuperare) conlucrează pentru binele pacientului. Neurologii sunt responsabili de stabilirea diagnosticului, selectarea medicației, monitorizarea statusului pacientului și trimiterea pacientului către alți membri ai echipei multidisciplinare.

Kinetoterapeutul joacă un rol important în echipa de recuperare pe parcursul bolii. El evaluează deficitul motor, limitările paletelor de mișcare, echilibrul, postura, mersul, capacitatea de transfer precum și impactul acestora asupra activităților zilnice. În baza acestora kinetoterapeutul asigură tratamentul necesar cu ajutorul exercițiilor țintite. Spre exemplu stretching-ul ajută în managementul spasticității ușoare și moderate, exercițiile de echilibru reduc riscul de cădere, antrenamentul împotriva unei rezistențe moderate poate ameliora forța musculară și rezistența cardiovasculară se poate îmbunătăți cu exerciții aerobe. Programele de exerciții trebuie să fie o provocare pentru client dar nu trebuie să fie excesive pentru că pot avea efecte negative (oboseală, intoleranță la căldură). Exercițiile moderate concentrate pe menținerea unei bune calități a mișcării trebuie preferate celor de bodybuilding. Dacă mersul este afectat, kinetoterapeutul trebuie să facă reantrenarea mersului cea ce uneori presupune prescripția și eventual educarea pentru utilizarea unor produse ortopedice sau sisteme de ajutorare a mersului (baston, cadru, rolator, orteze glezna-picior, stimulare electrică funcțională pentru flexia coapsei). Kinetoterapeutul poate asista în prescrierea scaunului cu roțile sau în recomandarea modificărilor necesare automobilului șofat de persoana cu deficite neuromotorii. Kinetoterapeuții colaborează cu

familia pentru transfer, așezare în pat sau în scaun cu roțile, în realizarea echipamentului adaptativ și a modificărilor locuinței necesare pacientului cu scleroză multiplă în stadii avansate. Un rol important este acela de a educa pacientul în self managementul simptomelor individuale, de a-l convinge să exerseze regulat și să facă modificările necesare de stil de viață.

Specialistul în **terapie ocupațională** evaluează profesia, rolurile, rutinele pe care clientul le dorește satisfăcătoare precum și modul în care abilitățile (fizice, cognitive, sociale, afective) și mediul (fizic, social, cultural, instituțional) influențează performanța. În procesul de evaluare sunt identificate activitățile și restricțiile de participare precum și factorii modificabili care contribuie la aceste restricții. Se vor folosi chestionare standard precum și măsurători ale performanțelor. Intervenția de terapie ocupațională se focusează pe ameliorarea abilității pacientului de autoîngrijire, mobilitate, viață domestică, activități recreaționale, și menținerea capacității de muncă. Intervențiile se fac la nivel individual (reducerea simptomelor, creșterea capacității de adaptare, creșterea performanței, creșterea capacității de rezolvare a problemelor), la nivelul activităților (schimbarea rutinelor și obiceiurilor, modificarea cerințelor activității sau modificarea modului în care este rezolvată activitatea) și asupra mediului în care pacientul funcționează (modificarea locuinței, construirea rețelei de suport, utilizarea tehnologiilor de asistare). Anumite simptome din scleroza multiplă cum ar fi oboseala, cogniția, dexteritatea mâinilor, puterea, coordonarea, echilibrul și vederea pot fi compensate prin terapie ocupațională.

Asistenta medicală are un rol important în crearea unui mediu care susține procesul de recuperare. Asistentele oferă o abordare holistică în a satisface nevoile de îngrijire individuale fizice, emoționale și sociale. Ele intervin în ameliorarea durerii pacientului îl ajută cu igiena și mobilizarea, îngrijesc zonele de risc pentru escare, asigură nutriția necesară, promovează îngrijiri vezicale și fac managementul incontinenței, oferă suport emoțional, asigură oportunități pentru somn adecvat, odihnă sau stimulare. Prin gradul de intimitate pe care îl atinge în procesul de nursing, asistenta medicală beneficiază de o cale de comunicare specială cu pacientul prin care anumite probleme pot fi abordate.

Disfuncția vezicală și incontinența fecală afectează negativ multiple arii de viață cum ar fi, munca, educația, socializarea, somnul, intimitatea, exercițiile și self-esteem-ul. Asistentele ajută la managementul acestor probleme. De asemenea, pot interveni legat de preocupările pacientului vizavi de sexualitate și intimitate prin evaluarea cunoștințelor sexuale, auto evaluarea pacientului din punct de vedere sexual, activitatea lui sexuală, interesul și

comportamentul. Intervențiile vor varia în funcție de nivelul de confort individual, valori și credințe. Monitorizarea integrității pielii și prevenirea escarelor este o altă arie în care asistenta are un rol important.

Logopedul oferă educație, evaluare, tratament și management persoanelor cu tulburări de limbaj, de fluența vorbirii, cu tulburări ale vocii, sau cu tulburări de înghițire și alimentare. Tulburările de vorbire și comunicare apar în scleroza multiplă la 23-51 % din pacienți. Tulburările de deglutiție apar între 33% până la 67 % din pacienții cu scleroză multiplă în funcție de nivelul de dizabilitate. O parte din acestea sunt legate de tulburările de coordonare dar și de leziunile piramidale sau ale nervilor cranieni. Logopedul contribuie la ameliorarea calității vieții prin tehnici de remediere a puterii și gradului de mișcare sau prin tehnici compensatorii cum ar fi articulare exagerată sau modificarea consistenței alimentelor. Comunicarea poate fi îmbunătățită prin utilizarea unor strategii non verbale sau cu ajutorul unor dispozitive. Pentru ca acest proces să fie posibil, evaluarea clinică și chiar paraclinică se impune.

Abordarea unor simptome specifice sclerozei multiple

Oboseala

Oboseala poate fi primară ce ține direct de boala de bază, secundară depresiei, tulburărilor de somn, stresului, nicturiei sau a lipsei de antrenament. Oboseala poate fi acută dată de infecții sau la exacerbări ale bolii sau poate fi cronică (în peste jumătate din zilele din ultimele 6 săptămâni). Oboseala poate fi fizică (motorie), constă în inabilitatea de a susține activitatea fizică, poate fi oboseală cognitivă, constă în inabilitatea de a iniția susține activități mentale, poate fi oboseală resimțită ca oboseală la repaus sau lipsă de energie care interferă cu inițierea sau terminarea activităților, poate fi oboseala observată sau fiziologică care este un declin obiectiv în performanțele fizice sau mentale sau în abilitatea de a susține activități.

Oboseala primară necesită abordări compensatorii sau educaționale pe când oboseala secundară implică o reconstruirea a anduranței. Pentru oboseala secundară pot fi importante ameliorarea somnului (regalrea aduce un beneficiu important), evaluarea efectelor secundare ale medicației și a condiției fizice a pacientului. Efectele secundare ale medicamentelor pot fi cauza oboselii de aceea programul de recuperare trebuie să țină cont de bioritmul generat prin administrarea medicamentelor. Lipsa condiției fizice este o altă cauză obișnuită a oboselii secundare care poate fi remediată prin exerciții și antrenament.

Activitatea fizică are un efect indirect asupra oboselei percepute de pacienți. Depresia, stresul și anxietatea joacă un rol important în persistența oboselei.

Tratamentul medicamentos al oboselei constă în administrarea de amantadina, antidepressive, modafinil. Pentru controlul oboselei sunt importante cunoștințele pacientului legate de activitatea fizică și exercițiu, reglarea temperaturii, managementul stresului, obiceiuri alimentare și aplicarea principiilor de management al energiei. Ca principii de management câteva sugestii se pot face:

- odihnă înainte de a fie obosit,
- alternarea perioadelor de muncă cu perioade de repaus,
- utilizarea dispozitivelor și tehnologiilor care reduc nevoia de energie pentru anumite activități,
- ajustarea priorităților și conservarea energiei pentru obiective importante,
- organizarea locului de muncă pentru a reduce cheltuiala energetică,
- modificarea sau eliminarea unor etape din activitate,
- delegarea unor activități,
- solicitarea ajutorului când e cazul,
- reducerea frecvenței unor activități, și
- organizarea activităților în perioadele în care pacientul are rezerve energetice.
- Exercițiile fizice îmbunătățesc forța musculară și toleranța la efort. Se pot propune exerciții de duranță, bineînțeles adaptate fiecărui pacient în parte, precum și exerciții progresive împotriva rezistenței.
- Creșterea temperaturii corpului declanșează simptome precum oboseală, deficit motor sau scăderea vederii (fenomenul Uhthoff) la 60-80 % din pacienții cu scleroză multiplă. De aceea se propun soluții pentru minimizarea fenomenului Uhthoff: aer condiționat, veste reci, dușuri reci sau hidroterapie cu apă relativ rece.

Pentru ameliorarea calității somnului câteva strategii de igiena a somnului sunt utile:

- un orar constant de culcare și trezire,
- menținerea dormitorului în întuneric, liniște, relaxare și la temperatură confortabilă,
- alegerea unui pat confortabil în care să se doarmă;
- patul în care se doarme nu va fi folosit pentru citit, privit la televizor sau ascultat muzică,
- menținerea dormitorului fără TV, computere sau alte dispozitive electronice,
- evitarea exercițiului timp de câteva ore înainte de culcare,

- evitarea meselor bogate înainte de culcare,
- stabilirea unui ritual relaxant pentru culcare,
- evitarea alcoolului, cafeinei nicotinei înainte de culcare,
- asigurarea unei expuneri la lumină naturală în timpul zilei pentru a promova un ciclu sănătos de somn veghe.

Tulburările de echilibru

Echilibrul este o funcție dependentă pe de o parte de informații vizuale somato-senzitive și vestibulare care plasează corpul în spațiu și pe de altă parte de un răspuns motor adecvat necesar ajustărilor adecvate pentru menținerea echilibrului. Echilibrul se realizează printr-un joc dinamic dintre baza de susținere și centrul de greutate. Menținerea ortostatismului este rezultatul unui efort muscular activ. Linia de gravitație este menținută de mușchii gambei, coapsei și extensorii trunchiului. Deficitul motor este obișnuit la pacienții cu scleroză multiplă și de aceea apar dezechilibre în timpul mersului sau urcatului scărilor. Tulburările de echilibru pot conduce la frica de cădere și la reducerea încrederii în propriul echilibru. Frica de cădere este un factor care amplifică sedentarismul și reducerea nivelului de activitate fizică.

Evaluarea tulburărilor de echilibru se face prin observarea unor elemente biomecanice. Un exemplu de test pentru evaluarea echilibrului – TUG - constă în invitarea subiectului să se ridice de pe scaun, să meargă 3 m, să se întoarcă de jur împrejur, să revină la scaun și să se așeze. Subiectul este cronometrat din momentul în care își ridică pelvisul de pe scaun până când se întoarce și pune pelvisul pe scaun.

Componenta senzitivo-motorie a echilibrului se determină folosind platforme statice pe care pacientul trebuie să stea 20-60 de secunde. Dispozitivul măsoară în dinamică poziția centrului de presiune care este similar cu centrul de greutate și indică poziția subiectului față de baza de susținere. Trunchiul și pelvisul au un impact puternic asupra poziției întregului corp pe centrul de greutate; capul conține sistemele vizuale și vestibulare și este conectat prin gât (tremorul capului determină dificultăți în colectarea informațiilor vizuo-vestibulare), iar piciorul este responsabil de contactul adecvat cu solul. Testele stabilo-metrice ajută la identificarea componentei somato-senzitive care are participarea cea mai mare la tulburarea de echilibru. De exemplu dacă instabilitatea este marcată la închiderea ochilor înseamnă că ea este dependentă de inputul vizual.

Strategii de antrenament senzorial	
Obiective	Metode
reducerea dependenței de informația vizuală pentru controlul echilibrului	manipularea informației vizuale poate fi obținută prin -modificarea condițiilor vizuale: ochi deschiși, ochii închiși, diminuarea luminii, ochelari care reduc vederea, mișcare vizuală -crearea unui conflict de informații între perceperea mișcării de către retină și informația vestibulară și somato senzitivă -modificând orientarea capului și mișcării -cerând persoanei cu SM să urmărească obiecte în mișcare cu privirea
reducerea dependenței de informații somato senzoriale pentru controlul echilibrului.	manipularea informației somato senzitive se poate realiza la nivelul plantei și gleznei prin modificarea suprafeței de lucru: covor, burete, plan înclinat, suprafețe care se ridică. Aceste suprafețe alternate reduc încrederea informației oferite de gleznă și picior despre centrul de greutate și creează un conflict cu alte informații proprioceptive folosirea pardoselii care vibrează poate altera informația proprioceptivă.
reducerea dependenței de informații vestibulare în controlul echilibrului	-manipularea informațiilor vestibulare este mai complicată decât manipularea sistemelor vizuale sau proprioceptive -modificarea orientării capului și mișcarea pot stimula receptorii vestibulari dacă sistemul vestibular este relativ funcțional

Pentru compensarea tulburărilor de echilibru în mod spontan se dezvoltă câteva mecanisme de compensare:

- creșterea flexiei coapsei pe gambă și a flexiei plantare a piciorului pentru a reduce distanța dintre centrul de greutate și sol
- scăderea vitezei de deplasare, pași mai scurți, prelungirea perioadei de dublu suport pentru a crește stabilitatea în defavoarea vitezei
- contracția mușchilor agoniști și antagoniști pentru a crește rigiditatea articulațiilor
- în plus reducerea mișcărilor trunchiului și capului

Pentru ameliorarea echilibrului se propun exerciții de tip aerobic, de flexibilitate, de întărire sau yoga. Ideea acestor exerciții se bazează pe faptul că echilibrul are o componentă

motorie care ameliorată fiind îmbunătățește răspunsul motor pentru echilibru. Exercițiile de întărire îmbunătățesc echilibrul și mersul. Exercițiile de anduranță cresc încrederea individuală în abilitatea de a efectua activități ale vieții zilnice. Pentru recuperarea strategiilor senzorio-motorii ale echilibrului se propun exerciții în diverse contexte (diferite tipuri de iluminare, diferite tipuri de sol). Exercițiile se pot face prin alterarea inputului somatosenzitiv (ex. cu perne de burete sub picior) cu reducerea inputului vizual (mișcarea ochilor cu capul menținut fix, închiderea ochilor) sau cu stimularea sistemului vestibular (exerciții făcute cu capul întors). Se pot folosi exerciții de echilibru static sau dinamic. Exercițiile de echilibru dinamic constau în mersul cu capul întors privind la o țintă staționară, mersul cu mișcări oculare orizontale sau verticale sau executarea unei sarcini motorii secundare în timpul mersului. Adăugarea unor sarcini cognitive suplimentare amplifică provocările echilibrului dinamic.

Tonusul muscular

Tonusul muscular reprezintă starea de tensiune a mușchiului în repaus și rezistența pe care o opune atunci când se încearcă mișcarea pasivă a mușchiului. În scleroza multiplă se întâlnesc o mare varietate de tulburări ale tonusului muscular, dar hipotonia (prin disfuncție cerebeloasă), hipertonia extrapiramidală (rigiditate și semnul roții dințate), distonia (contractii anormale susținute sau intermitente însoțite de posturi anormale și mișcări rotatorii) sunt rare. De departe cea mai frecventă tulburare a tonusului muscular în scleroza multiplă este hipertonia spastică.

Spasticitatea este definită ca o creștere a reflexului de întindere vitez-dependentă. Spasticitatea apare în multe boli ale sistemului nervos central prin scăderea inputului inhibitoriu de la centrii suprapinali. Se cunosc 2 forme de spasticitate: spasticitatea spinală (creșterea excitabilității căilor polisinaptice, creștere lentă a excitației, spasme pe flexori și extensori) și spasticitatea cerebrală (hiperexcitabilitatea căilor monosinaptice, creștere rapidă în excitație, posturi stereotipe ale musculaturii antigravitaționale). În spasticitatea spinală, o stimulare (atingerea tegumentului sau întinderea mușchiului) poate determina creșterea tonusului sau spasm la distanță de stimulul aplicat. Spasticitatea cerebrală adeseori duce la ceea ce se cheamă postură hemiplegică (adducția umărului flexia cotului încheieturii mâinii și a degetelor, adducția coapselor, extensia genunchiului și flexia plantară a gleznei).

Spasticitatea din scleroza multiplă este mai ales de tip spinal dar poate asocia și o componentă cerebrală. În general spasticitatea spinală determină contracție în flexie.

Mușchii cei mai afectați în scleroza multiplă sunt adductorii umărului, flexorii/extensorii cotului, mușchii pronatori, flexorii articulației mâinii, flexorii degetelor, flexorii coapsei, adductorii coapsei, extensorii/flexorii genunchiului și flexorii plantari. Prevalența spasticității în scleroza multiplă este de până la 80 % dintre pacienți, iar 34 % sunt afectați de spasticitate în activitățile zilnice.

Ca semne clinice se observă mușchi înțepeniți, duri, spasme, clonus, durere și dificultăți de mișcare a membrilor. La examenul obiectiv se constată posturi anormale, scăderea amplitudinii la mișcare și creșterea rezistenței opuse la mișcare, cu sau fără fenomenul „lamei de briceag”, reflexe vii, clonus, sinergii și co contractii ale agoniștilor cu antagoniștii lor. Pentru documentarea și pentru urmărirea evoluției în timp se pot face înregistrări video care obiectivează rezultatul recuperării. Scala Ashwort modificată și scala Tardieu sunt instrumente utile în evaluare.

Ameliorarea spasticității.

Exercițiile și intervențiile de recuperare constau în exerciții de întindere și de creștere a amplitudinii mișcării (range of motion - ROM), mulaje sau atele în serie, masaj cu presiune ușoară și loviri ușoare, biofeedback, orteze cu reantrenarea mersului, purtare de greutate, vibrații, dispozitive de poziționare în pat, stimulări electrice/TENS, educație, răcire. Mulajele și atelele fixate pentru întinderea articulară pot reduce spasticitatea, cresc amplitudinea mișcării (ROM), previn contracturile, ameliorează poziția și îmbunătățesc mobilitatea. Recuperarea poate fi utilă pe un întreg spectru al severității spasticității.

Medicația orală utilă în managementul spasticității (baclofen, tizanidină, benzodiazepine, gabapentin, levetiracetam, clonidină) poate determina sedare și slăbiciune. De aceea se inițiază cu doze mici și se titrează lent. Medicația se poate folosi combinat.

În tratamentul spasticității se pot face injecții cu toxină botulinică, sau blocaje cu alcool/fenol. Aceste intervenții sunt indicate pentru spasticitatea focală. Blocajele cu alcool/fenol se folosesc pentru controlul durerii cronice (din neoplazii mai ales) dar și a spasticității. Fenolul injectat în apropierea nervilor sau rădăcinilor nervoase perduce o denervare prin denaturarea proteinelor - neuroliză. Neuroliza poate fi obținută și prin crioterapie sau ablație cu radiofrecvență (Souza, Warner 2023).

Sunt situații în care se impun intervenții ortopedice de eliberare a tendonului sau osteotomie. Aceste intervenții trebuie făcute doar după optimizarea controlului spasticității.

Baclofenul intratecal poate fi folosit în spasticitatea severă difuză refractară la medicația orală. Când spasticitatea este severă și difuză, refractară la alte tratamente baclofenul injectat intratecal poate să fie util. Baclofenul se administrează cu ajutorul unei pompe după implantarea chirurgicală a unui cateter special. Este necesară o bună compliantă a pacientului pentru ajustarea dozelor și pentru umplerea pompei. În plus, pacientul trebuie să fie educat în legătură cu riscurile și beneficiile acestui tratament.

Intervențiile neurochirurgicale de neurotomie sau rizotomie selectivă se folosesc rareori în scleroză multiplă.

Forța musculară

În scleroza multiplă slăbiciunea musculară este legată de diminuarea comenzilor centrale cauzată de disrupția transmisiei semnalului excitator în lungul căilor motorii. Alți factori implicați în deficitul motor sunt lipsa de condiție fizică, alungirea cronică a mușchilor dată de posturile prelungite nefiziologice (spre exemplu întinderea cronică a extensorilor coapsei și genunchiului la pacienții care stau în scaun cu roțile) și modificări reologice ale fibrei musculare adică modificări în proprietățile fizice ale mușchiului și țesutului tendinos legate de neutilizarea de durată. Scăderea proporției fibrelor musculare tip I (cu contracție lentă rezistentă la oboseală), scăderea mărimi fibrelor musculare și o creștere a metabolismului anaerob au fost observate în mușchii pacienților cu scleroză multiplă.

Deficitul motor este de obicei evaluat cu ajutorul unei scale de la 0-5 în care zero este absența contracției iar 5 este forță musculară normală. Întrucât scala este oarecum grosieră se poate nuanța cu elemente suplimentare/plus minus pentru fiecare valoare. Scala se bazează pe sistemul Oxford de evaluarea deficitului motor. Scala este ușor de aplicat, necesită un pic de antrenament dar nu face distincție între diferențe ușoare de forță musculară. Utilizarea dinamometrului pentru aprecierea forței musculare este precisă și obiectivă.

Forța musculară se poate testa funcțional, prin evaluarea mersului, echilibrului, poziției, înclinării, urcatului scărilor, ridicatul și căratul de obiecte. Teste obiective sunt:

- Nine Hole Peg Test (NHPT) https://www.physio-pedia.com/Nine-Hole_Peg_Test

- Timed 25 Foot Walk (T25FW) se cronometrează de două ori timpul în care un pacient parcurge o distanță de 25 feet, adică 7,62 m apoi se face media (Motl și alții, 2017),
- Timed Up and Go (TUG) măsoară timpul în care pacientul se ridică de pe scaun, parcurge 3 m se întoarce și se pune iarăși pe scaun, folosind, dacă e cazul baston, rolator etc - https://youtu.be/grrYoBucNPE?si=ly6MdPWux_3130rO,
- Berg Balance Scale (BBS) este o scală de 14 itemi cotați de la 0 la 4, cu cel mai bun punctaj de 56 (normal). Punctajul sub 45 arată persoanele la risc de cădere, https://youtu.be/i_Jlc5kL6KU?si=POkZ_XTg4U4qPqVB
- Six Minute Walk Test (6MWT) măsoară distanța parcursă în 6 minute la prima evaluare și apoi la evaluări succesive. <https://youtu.be/JHzsgeudQ1I?si=OIOIpuNQeZIAOK8L>

Performanța acestor teste este dependentă de forța musculară dar și de tonusul muscular, coordonare, sensibilitate, control postural, echilibru și control motor fin.

Îmbunătățirea forței musculare

Deoarece pierderea forței musculare în scleroza multiplă este dată mai ales de diminuarea comenzilor centrale cauzată de leziunile specifice, oportunitățile de a îmbunătăți forța musculară sunt limitate. Este posibil să se amelioreze slăbiciunea musculară dată de lipsa de activitate și de neutilizarea sau subutilizarea musculară.

În prezent nu sunt medicamente care pot ameliora forța musculară la pacienții cu scleroză multiplă. Anumite medicații pot ameliora performanța motorie indirect spre exemplu spasticitatea și durerea neuropată inhibă mișcarea voluntară iar performanța motorie se poate ameliora atunci când aceste simptome sunt reduse. Fampridine este o medicație orală care ameliorează mersul la pacienții cu scleroză multiplă. Este un blocant al canalelor de potasiu care facilitează conducția potențialelor de acțiune în lungul axonilor demielinizați în modelele animale.

Antrenamentul pentru ameliorarea forței musculare trebuie făcut cu prudență, poate fi obositor și duce la un declin funcțional pe termen scurt dacă pacientul este dus până la oboseala musculară. O progresie ușoară a exercițiilor este benefică și nu afectează funcția pe termen scurt. Conceptul de „începe ușor continuă ușor” este cel mai bun pentru acest stadiu.

Ghid pentru antrenarea puterii musculare

- Se începe cu 70% din greutatea pe care o poate ridica de 10 ori. Dacă pacientul poate face 25 de repetiții în două sesiuni succesive se poate crește greutatea cu 10%
- Antrenamentul se face de 2-3 ori/săptămână, 3 seturi cu 8-12 repetiții, 10-15 min/sesiune
- A nu se antrena aceleași grupuri musculare în zile consecutive
- Se pot folosi greutăți, aparate izokinetice, exerciții cu benzi elastice, saci cu nisip, exerciții în apă.

Strength training guidelines in multiple sclerosis [Internet]; c2007
[cited 2010 July 1]. Available from: http://www.ncpad.org/disability/fact_sheet.php?sheet=79§ion=595

Când metodele tradiționale de creșterea puterii și de ameliorarea a condiției fizice nu sunt eficiente, se pot folosi dispozitive compensatorii care optimizează funcția. Ortezele pasive sunt utile pentru a corecta pozițiile nefiziologice generate de deficitul motor. De asemenea aceste orteze sunt utile pentru a evita contracturile și a facilita funcția. Stimularea electrică funcțională (FES) este folosită pentru a compensa scăderea controlului motor. Stimularea electrică funcțională constă în utilizarea unei stimulări electrice neuromusculare pentru a activa mușchii deficitari într-o anumită secvență și cu o anumită magnitudine pentru a ameliora funcția.

Coordonarea.

Tulburările de coordonare din scleroza multiplă se numesc ataxie. Ataxia poate fi de tip cerebelos sau de tip senzorial (tabetiformă). Ataxia cerebeloasă generează câteva anomalii ale mișcării precum asinergia (lipsa coordonării între contracțiile musculare), dismetria

(inabilitatea de a atinge cu precizie o țintă), adiadocokinezia sau disdiadocokinezia (incapacitatea de a performa mișcări alternante rapide). Mersul ataxic cerebelos se caracterizează prin bază largă de susținere, instabilitate, pași neregulați și mers în zig zag.

La ataxie se adaugă tremorul care este o mișcare ritmică, involuntară, oscilatorie, care poate fi evident în timpul acțiunii, în timpul menținerii unei posturi sau de repaus. Tremurul de acțiune se observă în proba indice-nas sau călcâi-genunchi. Tremorul postural se observă la menținerea unei posturi împotriva gravitației. Tremorul axial este o mișcare de titubare a capului și trunchiului. În tremorul din scleroza multiplă cel mai probabil sunt implicate căile cerebeloase și cerebelul și într-o oarecare măsură talamusul și căile lui. Ataxia și tremorul afectează un număr important de pacienți cu scleroză multiplă. Tremorul este prezent în circa 25 % din pacienți.

Ca tratament medicamentos pentru tremor și ataxie s-au propus diverse medicații fără rezultate concludente. Spre exemplu izoniazida, un tuberculostatic, a dat rezultate amestecate. Alte medicamente propuse în acest scop au fost levetiracetam, tetrahydrocannabinol, primidone, carbamazepine, clonazepam, gluthetimide, and l-tryptophan. În cazuri extreme talamotomia stereotaxică a produs ameliorarea tremorului la pacienții care au fost supuși procedurii.

Programele de exerciții pentru ameliorarea ataxiei de obicei se focusează pe activități în care se poartă greutate, care oferă o stabilizare distală și un control mai bun proximal. Spre exemplu se pot face exerciții cvadrupe (pacient pe mâini și pe genunchi), prin care se stabilizează articulațiile distale și permit kinetoterapeutului să țargheteze grupurile musculare proximale. Ca alternative la exercițiile patrupe sunt ortostatismul cu brațele stabilizate la zid, șezând cu brațele împinse împotriva tăbliei unei mese, genuflexiuni cu brațele stabilizate împotriva unei mingi de kinetoterapie sau genuflexiuni parțiale cu brațele stabilizate împotriva unui zid. E important de înțeles că controlul proximal și stabilitatea sunt necesare pentru a întări coordonarea distală, dar la pacientul cu ataxie, controlul proximal trebuie combinat cu stabilizare distală. Pentru anumite activități se pot folosi ustensile îngreunate precum câni, pixuri îngreunate (dacă tremorul e ușor) sau manșete îngreunate pentru tremor mai sever. Pentru alimentare articulația mâinii poate fi susținută cu un suport ridicat care oferă stabilitate și diminuarea efectului tremorului. Deoarece mișcările globilor oculari sunt implicate în performanța sistemului locomotor, tehnicile de exersare cu mișcări oculare sau stabilizare oculară pot ameliora efectul tremorului jumătății superioare sau a mersului ataxic.

Bibliografie:

1. Martinez-Paz C, García-Cabrera E, Vilches-Arenas Á. Effectiveness and Safety of Cannabinoids as an Add-On Therapy in the Treatment of Resistant Spasticity in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2023 Aug;8(4):580-588. doi: 10.1089/can.2022.0254. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37057959.
2. Finlayson M. *Multiple Sclerosis Rehabilitation : From Impairment to Participation.* CRC Press; 2013.
3. Francois Bethoux and Matthew H. Sutliff *Muscle Strength, Tone, and Coordination in Multiple Sclerosis Rehabilitation : From Impairment to Participation.* Ed Finlayson M. CRC Press; 2013.
4. D'Souza RS, Warner NS. Phenol Nerve Block. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525978/>
5. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Apr;23(5):704-710. doi: 10.1177/1352458517690823. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28206828; PMCID: PMC5405807.

CAPITOLUL 3: SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ

Scleroza Laterală Amiotrofică (SLA): Fiziopatologie, diagnostic clinic și tratament

Epidemiologie

Scleroza laterală amiotrofică (SLA) este cea mai frecventă boală degenerativă de sistem nervos (după boala Alzheimer și boala Parkinson). SLA afectează neuronii motori de aceea e încadrată ca boală de neuron motor alături de Paralizia bulbară progresivă, Scleroza primară laterală (primary lateral sclerosis), Atrofia musculară progresivă (progressive muscular atrophy) și Poliomielita anterioară cronică (spinal muscular atrophy). Scleroza laterală amiotrofică este o boală cu prevalență între 3 și 6 la 100000 locuitori. Prevalența în ansamblu este de 4,42/100000 locuitori iar incidența este de 1,59/100000/an (Xu și alții, 2020). În Franța incidența este de 2,5/100000 locuitori/an iar prevalența este de 8/100000 locuitori (Couratier și alții, 2016). Cel mai adesea boala este idiopatică. Doar un procent de 5-10% din cazuri au o cauză genetică care modifică gena pentru enzima Zn-Cu sulfoxid dismutaza1 (SOD1), sau au alte mutații (cum ar fi C9orf72 descoperită în 2011). Gena care modifică SOD1 este cea mai frecventă mutație asociată cu SLA familial sau sporadic (3). Această enzimă are rol important în procesele de oxido-reducere de la nivel celular.

În general scleroza laterală amiotrofică este o boală a adultului cu evoluție inexorabilă spre deces. Durata medie de supraviețuire în evoluția naturală a bolii este de doi-trei ani. Cea mai lungă perioadă de supraviețuire medie este în Asia vestică, de 9,23 ani conform studiului publicat de Lu Xu (1). Odată cu utilizarea sistemelor de asistare respiratorie la domiciliu supraviețuirea din SLA s-a ameliorat.

SLA este încadrată ca boală de neuron motor. Bolile de neuron motor sunt caracterizate prin degenerarea neuronilor motori centrali care sunt locul de origine al fasciculului piramidal, sau/și degenerarea neuronilor motori periferici care sunt celulele motoneuronilor alfa din coarnele anterioare ale măduvei spinării. Prin urmare, aceste boli se caracterizează prin prezența sindroamelor de neuron motor central sau/și sindrom de neuron motor periferic. Printre bolile care afectează exclusiv neuronul motor central menționăm parapareza spastică familială (HSP) și scleroza progresivă laterală (PLS). Bolile care afectează exclusiv

neuronul motor periferic sunt reprezentate de amiotrofiile spinale progresive cu mai multe variante și poliomielita anterioară cronică. SLA face parte împreună cu pareza bulbară progresivă (PBP) din categoria bolilor de neuron motor care afectează neuronul motor central și neuronul motor periferic.

Morfopatologic se constată în scleroza laterală amiotrofică o degenerare a neuronilor motori din coarnele anterioare ale măduvei spinării, a neuronilor motori din nucleii nervilor cranieni bulbari și a neuronilor motori centrali. Odată cu degenerarea neuronilor motori centrali și periferici se constată diminuarea dimensiunilor tracturilor piramidale. Distrugerea corpilor neuronali centrali și periferici induce un proces de degenerare Walleriană a prelungirilor axonale. Axonii sunt fragmentați și fagocitați de infiltrate cu celule inflamatorii care formează niște corpusculi specifici.

Etiopatogenie

Etiologia bolii este neclară. Nu a putut fi dovedită nicio cauză infecțioasă, inflamatorie, vasculară, tumorală sau imună. Între 5 și 10 % din cazurile de SLA sunt familiale restul sunt sporadice. Forma familială a bolii atrage atenția asupra mecanismului oxidativ care duce la distrugerea neuronilor motorii. Se presupune că specii reactive de oxigen care nu pot fi eliminate cu ajutorul sulfoxidismuntazei, acționează asupra structurilor intracelulare și le distruge. Disfuncția mitocondrială este implicată în geneza bolii și în progresia ei. O altă ipoteză etiologică este cea legată de excesul excitator prin imbalanța sistemelor GABA-ergice. Excesul de Glutamat (neuromediator excitator) și/sau deficitul de GABA (Acid gama aminobutiric, neuromediator inhibitor) ar duce la o epuizare neuronală prin suprasolicitație. Riluzole acționează prin reducerea nivelurilor de glutamat. În etiopatogenia SLA este sugerat și mecanismul asemănător din bolile prionice constând în plicaturarea aberantă a unor proteine care diseminează din aproape în aproape. Mecanismul asemănător bolilor prionice a fost sugerat prin analogie cu boala Creutzfeldt Jakob după descrierea complexului SLA-parkinson-demență din insula Guam. În insula Guam sunt descrise un număr mare de cazuri cu această combinație de sindroame presupus a fi cauzate de ritualurile canibalice de înmormântare.

În etiologia SLA au fost incriminați o serie de factori de risc profesional. Se pare că munca fizică intensă a dulgherilor și a muncitorilor în construcții dublează riscul de apariție a bolii. De asemenea, persoanele care practică intens sporturi cum ar fi fotbal european sau fotbal

american, sau schi fond au șanse mai mari de a face boala. Boala este de asemenea întâlnită la militari, pictori și muncitori din agricultură. Traumatismele cranio cerebrale sunt un factor de risc pentru SLA (OR=1,60 la 95% interval de încredere (4)). Prin cercetarea factorilor de mediu care ar putea favoriza scleroza laterală amiotrofică s-a pus în evidență o legătură între SLA și utilizarea picamerului.

Clinic

SLA afectează cu precădere bărbații din decada a 6-a și a 7-a de viață. Modul de debut al SLA este progresiv, insidios se întinde pe luni de zile. Pacientul sesizează scăderea forței musculare distal la nivelul mâinilor. La început constată o neîndemânare în îndeplinirea unor sarcini cum ar fi încheiatul nasturilor, legatul șireturilor, deformarea scrisului, dificultăți la manevrarea tacâmurilor, sau folosirea câinii. Concomitent cu scăderea forței musculare se instalează un sindrom amiotrofic distal care începe la nivelul musculaturii tenare făcând dificilă opoziția policelui. Mâna ia aspect de mână simiană – policele și degetele sunt în același plan. Urmează amiotrofiile ale eminentei hipotenare, interosoșilor și a mușchilor mici ai degetelor care dau aspect de gheară apoi mână scheletală. Deficitul motor poate fi asimetric, dar cuprinde ambele brațe.

La examenul obiectiv neurologic se constată combinația semnelor de neuron motor central cu semnele de neuron motor periferic. Examinatorul va observa amiotrofiile distale relativ simetrice precum și fasciculațiile prezente în diverse grupe musculare. Pacientul în general ignoră fasciculațiile și nu le prezintă medicului decât dacă i se atrage atenția asupra lor. Amiotrofiile ca semn de neuron motor periferic se însoțesc de reflexe osteotendinoase vii, semnul Babinski și spasticitate care sunt semne de neuron motor central. Această combinație unică este un element diagnostic important. Un alt element de diagnostic semnificativ este absența tulburărilor de sensibilitate obiectivă, absența tulburărilor sfincteriene, absența tulburărilor vegetative și absența disfuncției cognitive. Pe măsură ce boala înaintează, abilitatea pacientului de a face activități motorii cu mâinile și antebrațele dispare treptat și brațele atârnă inerte pe lângă corp oferind aspectul de „brațe în limbă de clopot”.

Oricând în evoluția bolii apar semne de afectare a nucleilor de origine a nervilor cranieni bulbari. Se observă fasciculații în limbă, apoi atrofie, limba devine plicaturată și zace inertă în planșeul bucal. Ca urmare a deficitului motor al limbii, pacientul are dificultăți în pronunția

consoanelor linguale (L, R) și a consoanelor dento-linguale (T, D, N, S). Vorbirea devine tot mai dificil de înțeles. Deficitul motor al limbii împiedică formarea bolului alimentar. Lezarea nucleilor de origine a nervilor IX și X (componentele motorii) determină apariția tulburărilor de deglutiție. De remarcat că în SLA nu sunt afectați nervii oculomotori. Prin lezarea tracturilor piramidale apare o accentuare a reflexului maseterin care devine bulldog reflex, o încheștare a gurii la atingerea mentonului. Această hiperreflectivitate maseterină poate împiedica alimentația și vorbirea. La pacienții cu SLA constatăm o diminuare a controlului voluntar al emoțiilor și apariția râsului și plânsului spasmodic (labilitate emoțională pseudobulbară).

De la debutul semnelor până la diagnosticul definitiv de SLA pot trece 13-18 luni. Latența diagnosticării bolii este dată de debutul insidios dar și de criteriile de diagnostic care impun prezența semnelor de neuron motor central și periferic în 3 regiuni ale corpului precum și observarea caracterului lor progresiv.

Tulburările de mers se instalează mai târziu și încep cu dificultăți de a urca trepte și de a fugi. Pe măsură ce procesul degenerativ evoluează, mersul devine imposibil, amplitudinea mișcărilor respiratorii devine tot mai mică, respirația devine superficială și scade capacitatea vitală a pacientului. Datorită insuficienței respiratorii, a tulburărilor de deglutiție pacientul poate face pneumonie de aspirație, sau pneumonie comunitară. Decesul survine prin insuficiență respiratorie și complicații pulmonare. Utilizarea sistemelor neinvazive de respirație ameliorează calitatea vieții și posibil crește speranța de viață.

Diagnostic

Diagnosticul de boală se pune pe simptomatologia clinică, aspectul progresiv și prezența semnelor de neuron motor central și de neuron motor periferic în cel puțin 3 regiuni ale corpului precum și pe absența tulburărilor de sensibilitate și a semnelor vegetative. Sunt situații în care diagnosticul trebuie completat cu investigații paraclinice electro-fiziologice. Ca și cheie de diagnostic electro-fiziologic constatăm viteze de conducere senzitive normale, viteze de conducere motorii diminuate, diminuarea amplitudinii potențialelor de acțiune compuse și semne de reinervare.

Diagnosticul paraclinic este sărac în scleroza laterală amiotrofică. Analizele de laborator sunt în limite normale. Examenul LCR nu arată modificări specifice. RMN-ul cerebral poate

arăta un grad de atrofie corticală nespecifică și semne de atrofie a fascicului piramidal (greu de observat și interpretat). Pentru a exclude alte boli, se recomandă RMN de coloană spinală cu substanță de contrast. RMN-ul nu este un mijloc diagnostic direct ci unul care exclude alte posibile boli medulare.

Forme clinice

- Forma clasică a SLA este cea cu debut relativ simetric la membrele superioare cu aspectul de mână simiană, gheară și mâna scheletală, progresie bulbară cu dificultăți de formare a bolului alimentar, dificultăți de vorbire și de înghițire, apoi afectarea membrelor inferioare într-o etapă ulterioară.
- Forma cu debut bulbar trebuie diferențiată de pareza bulbară progresivă care este considerată o boală de sine stătătoare, deși multe pareze bulbare progresive ajung să aibă într-un final semne de afectare a motoneuronilor alfa spinali, deci se dovedesc forme de SLA. Formele de boală cu debut bulbar au evoluție mai severă și mai scurtă decât cele cu debut la nivelul mâinilor
- Un număr mai mic de cazuri debutează cu fenomene paraparetice ca ulterior să se extindă la alte grupe musculare.
- Există o legătură între SLA și demența fronto-temporală cu care poate coexista. Această combinație oferă un aspect clinic diferit de manifestarea clasică. Cele două entități se caracterizează prin acumularea anormală a proteinei TDP-43 sau FUS (Neumann, 20134).
- De asemenea, combinația SLA-parkinson-demență poate fi întâlnită și în populațiile europene fără a avea legătură cu ritualuri canibalice.

Diagnostic diferențial

Cel mai important diagnostic diferențial pentru SLA este cel cu sindroamele SLA date de etiologii identificabile și tratabile. În sindroamele SLA pot fi identificate te tulburări de sensibilitate, disfuncție sfincteriană sau alte semne nespecifice sclerozei laterale amiotrofice.

Tratament

În prezent boala nu beneficiază de un tratament specific. SLA evoluează progresiv relativ rapid spre deces. Tratamentul cu Riluzol/Rilutek 2x50 mg/zi crește supraviețuirea medie a pacienților cu 3 până la 20 de luni. Riluzolul antagonizează eliberarea de glutamat care este un produs excitotoxic și prin acest mecanism întârzie evoluția bolii. Se recomandă ca Riluzolul să fie administrat cât mai precoce în evoluția bolii pentru ca beneficiul lui să se extindă pe o perioadă mai mare de timp.

O bună parte din managementul medical al bolii constă în tratamentul simptomelor prezente și în asigurarea unor premise de calitate acceptabilă a vieții. Prin urmare, o parte din simptomele adiționale pe care le prezintă pacientul pot fi îmbunătățite. Sunt disponibile tratamente pentru depresie, pentru anxietate și insomnie pentru spasticitate, pentru crampe, pentru durere, pentru excesul de secreții salivare (sialoree) și traheo bronșice, pentru tulburările respiratorii și de deglutiție.

- Sialoreea poate fi controlată cu ajutorul unor produse anticolinergice precum picăturile de atropină, scopolamină sau benztropină care diminuează secreția salivară.
- Crampele răspund la sulfat de chinină și la vitamina E. Empiric, s-a constatat că masajul, exercițiile fizice făcute seara, hidroterapia, carbamazepina, diazepamul, fenitoinul, gabapentina sau verapamilul pot diminua crampele musculare.
- Spasticitatea poate fi un simptom inconfortabil la pacienții cu SLA. Pentru spasticitate kinetoterapia, hidroterapia, căldura, frigul, ultrasunetele, stimularea electrică pot da rezultate (Andersen, 2010).
- Labilitatea emoțională pseudobulbară se poate controla parțial cu medicație SSRI (fluvoxamina, citalopram) sau antidepressive triciclice (amitriptilina).
- Excesul de secreții bronșice se poate drena cu un dispozitiv de suțiu, tapotaj sau cu ajutorul medicamentelor mucolitice.
- Pentru tulburările de deglutiție, în prima instanță, se propune o dietă modificată și alimente semisolide. Va fi educat pacientul și familia în privința aportului caloric necesar și în privința aportului hidric. Sunt situații în care disfagia poate fi ameliorată cu apă gazoasă, lichide reci sau calde. Pentru a evita pătrunderea alimentelor în căile aeriene pacientul este învățat să flecteze gâtul și să înghită concomitent. Pacienților care au tulburări de deglutiție severe li se poate propune gastrostomă pentru hrănire directă în stomac. Aceasta formă de alimentare poate ameliora scăderea ponderală rezultată din dificultățile de alimentare. Gastrostoma dă

rezultate bune dacă este făcută înainte ca pacientul să aibă capacitatea vitală sub 50 %. Procedura (gastrostomă endoscopică percutană) este minim invazivă și pacientul este scutit de emacierea dată de lipsa alimentelor. Se recomandă când scăderea ponderală este mai mare de 10 % din greutatea pacientului.

- Pentru tulburările respiratorii, în ultima perioadă s-au dezvoltat sisteme de ventilație non invazive pe care pacientul le poate utiliza la domiciliu și care cresc calitatea vieții pacienților.

ALS Functional Rating Scale	
1. Vorbire	
	· Procese verbale normale
	· Tulburări de vorbire detectabile
	· Vorbire inteligibilă după repetare
	· Vorbire combinată cu comunicare non-verbală
2. Salivare	
	· Normală
	· Exces ușor de salivă în gură; sau exces de salivă nocturn (bălește pe pernă);
	· Exces moderat de salivă, poate băli ușor
	· Exces marcat de salivă bălește
	· Bălește mult, are nevoie permanentă de batistă
3. Înghițit	
	· Obiceiuri normale alimentare
	· Înecare ocazională
	· Modificări de consistență a dietei
	· Necesită hrănire suplimentară pe tub
	· Hrănire enterală (gastrostomă) sau parenerală exclusivă
4. Scrisul	
	· Normal
	· Încet și neîndemânic; cuvintele sunt lizibile
	· Nu toate cuvintele sunt lizibile
	· Poate prinde stiloul dar nu poate scrie
	· Incapabil să țină stiloul

5. Tăiatul alimentelor (cu gastrostomă)	
	· Normal
	· Oarecum încet și neîndemânic, nu necesită ajutor
	· Poate tăia cele mai multe alimente încet și neîndemânic și poate avea nevoie de ajutor
	· Alimentele pot fi tăiate de altcineva dar se poate hrăni încet.
	· Trebuie să fie alimentat
6. Igienă și îmbrăcare	
	· Normal
	· Independență și autoîngrijire cu efort și diminuarea eficienței.
	· Asistare intermitentă sau metode substitutive
	· Necesită ajutor pentru autoîngrijire.
	· Dependență totală.
7. Întorsul în pat	
	· Normal
	· Oarecum lent și neîndemânic dar nu necesită ajutor.
	· Se poate întoarce singur sau să-și aranjeze lenjeria cu mare dificultate
	· Poate iniția dar nu se poate întoarce sau nu poate să-și aranjeze lenjeria alone
	· Total neajutorat
8. Mersul	
	· Normal
	· Dificultăți de deplasare ușoare
	· Merge cu ajutor
	· Mișcări funcționale non ambulatorii
	· Fără mișcări voluntare ale picioarelor
9. Urcatul scărilor	
	· Normal
	· Lent
	· Ușoară instabilitate sau oboseală

	· Necesită ajutor
	· Nu poate urca scări
10. Dispnea	
	· Fără dispnee
	· Apare la mers
	· Apare l-a mâncat, îmbrăcat, la baie (ADL)
	· Apare la repaus, dificultăți de respirație când e în șezut sau culcat.
	· Dificultăți semnificative, necesită suport mecanic respirator.
11. Ortopnea	
	· Fără
	· Anumite dificultăți de dormit noaptea din cauza dispneei nu folosește mai mult de 2 perne.
	· Necesită o pernă în plus pentru a putea dormi
	· Poate dormi doar stând
	· Nu poate dormi
12. Insuficiența respiratorie	
	· Fără
	· Folosire intermitentă a BiPAP
	· Folosire continuă a BiPAP
	· Folosire continuă a BiPAP pe timp de zi și de noapte
	· Ventilație invazivă mecanică prin intubare sau traheostomă
13. Câți ani sunt de la debutul simptomelor?	
	· Ani:

Pentru a identifica insuficiența respiratorie din SLA câteva semne sunt de luat în considerare: oboseala la încercarea de a vorbi, ortopnee, treziri nocturne frecvente, somnolență diurnă excesivă, dificultatea de a elimina secrețiile, cefaleea la trezire, nicturia, depresia, scăderea capacității de concentrare sau a memoriei (Andersen, 2010). Pentru a face indicația de ventilație non invazivă cu CPAP sau BPAP trebuie verificată capacitatea vitală.

- Ventilația invazivă presupune traheostomă și tratament spitalicesc. Este recomandată în afecțiunile intercurente în care managementul secrețiilor în exces

nu poate fi realizat, ca metodă de trecere până la depășirea momentului infecțios. Ventilația invazivă se face la pacienții care doresc să trăiască indiferent de calitatea vieții.

Evoluție și prognostic

Evoluția este liniar progresivă spre acumularea deficitelor neurologice. Pentru urmărirea evoluției s-a elaborat scala de evaluare funcțională a SLA

<https://www.outcomes-umassmed.org/ALS/alsscale.aspx>

Prognosticul este rezervat deoarece supraviețuirea medie este între 2 și 5 ani dar sunt și cazuri care supraviețuiesc peste 10 ani. Din păcate, circa 1/3 din cazuri decedează în primul an după diagnostic. Elementele de prognostic negativ sunt vârsta avansată, perioada scurtă dintre debutul simptomelor și primul diagnostic, scăderea ponderală rapidă înainte de diagnostic și afectare funcțională avansată (Wolf și alții, 2014).

Bibliografie:

1. Xu L, Liu T, Liu L, Yao X, Chen L, Fan D, Zhan S, Wang S. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020 Apr;267(4):944-953. doi: 10.1007/s00415-019-09652-y. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31797084.
2. Couratier, Philippe & Corcia, Philippe & Lautrette, Géraldine & Nicol, Marie & Preux, Pierre-Marie & Marin, Benoît. (2016). Épidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique. Près de 6 000 cas en France, majoritairement sporadiques et sans facteurs de risque identifiés..
3. Genetic ALS: an overview of common mutations. BiogenLinc. [Online] <https://biogenlinc.com/medical-education/inside-als/genetic-als/an-overview-of-common-mutations/>.
4. Andrew AS, Bradley WG, Peipert D, Butt T, Amoako K, Pioro EP, Tandan R, Novak J, Quick A, Pugar KD, Sawlani K, Katirji B, Hayes TA, Cazzolli P, Gui J, Mehta P, Horton DK, Stommel EW. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis: A regional United States case-control study. *Muscle Nerve*. 2021 Jan;63(1):52-59. doi: 10.1002/mus.27085. Epub 2020 Oct 18. PMID: 33006184; PMCID: PMC7821307.
5. Neumann, M. Frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis: molecular similarities and differences. *Paris : Rev Neurol*, oct 3013, Vol. 169 (10), p. 10.1016/j.neurol.2013.07.019.
6. Andersen, P M, et al. Directivele EFNS pentru managementul sclerozei laterale amiotrofice: Ghid de diagnostic și atitudine terapeutică. [book auth.] Ovidiu Bajenaru. Ghiduri de diagnostic și de tratament în neurologie. București : Editura Medicală Almatea, 2010.
7. Wolf, J., Safer, A., Wöhrle, J.C. et al. Factors predicting one-year mortality in amyotrophic lateral sclerosis patients - data from a population-based registry. *BMC Neurol* 14, 197 (2014). <https://doi.org/10.1186/s12883-014-0197-9>

CAPITOLUL 4: DISTONII

Distonii Diagnostic și clasificarea distoniilor primare și a sindroamelor distonie plus

Diagnosticul de distonie este clinic, bazat pe recunoașterea unor caracteristici specifice.

Clasificarea și diagnosticul distoniilor sunt importante pentru oferirea unui management adecvat, oferirea unui prognostic și consiliere genetică.

Distoniile primare sunt clasificate ca distonii pure, sindroame distonie-plus și distonii paroxistice.

În distoniile paroxistice testarea genetică poate fi făcută după stabilirea diagnosticului clinic de distonie.

Testarea genei DYT1 este recomandată pentru pacienți cu distonie primară cu debut la un membru înaintea vârstei de 30 de ani precum și la cei care au rude cu distonie cu debut precoce.

Testarea genei DYT 6 se recomandă în cazurile cu debut precoce care au DYT1 negativ și în cazurile familiale cu distonie cranio cervicală.

Persoanele cu mioclonus la debut trebuie să testeze pentru mutațiile în gena DYT11.

Testul genetic este necesar pentru a îmbunătăți proporția mutațiilor detectate.

O probă terapeutică cu levodopa este recomandată la fiecare pacient cu distonie cu debut precoce care nu are diagnostic alternativ.

Pacienții cu distonie idiopatică pot beneficia de teste neurofiziologice care ajută la descrierea mecanismului

istonia constă în contracții musculare susținute, care induc adeseori mișcări repetitive, torsionate sau anomalii posturale.

Fiziopatologie. Cauza principală a distoniei este o disfuncție a ganglionilor bazali, aceștia fiind responsabili pentru integrarea controlului motor. Totuși absența neurodegenerării în distoniile primare și observația că și alte leziuni cerebrale pot determina distonie a dus la ideea că distonia este o tulburare neuro-funcțională caracterizată de o conectivitate anormală. Distonia este o tulburare a sistemului motor și nu o boală anume. Studiile au dovedit disfuncții în aproape orice regiune a SNC implicat în controlul motor și integrarea senzorio-motorie (cortex, trunchi cerebral, cerebel, măduva spiunării) (Pana&Saggu, 2023).

Clasificarea distoniilor

Este important să se facă distincția între distonii idiopatice și distonii simptomatice. Distoniile idiopatice pot fi moștenite, au debut insidios, și se pot manifesta inițial în timpul unei activități specifice bine învățate. Distonia simptomatică poate apare după AVC, tumori, infecții, encefalite, boli neurodegenerative sau toxine.

Clasificarea distoniilor se bazează pe 3 axe: etiologie, vârsta la debutul simptomelor și distribuția regiunilor afectate.

Pe axa etiologică avem distonii primare sau idiopatice unde nu sunt puse în evidență cauze exogene sau neurodegenerative și distonii secundare.

- Distoniile primare. În formele primare pure distonia este singurul semn clinic (cu excepția tremorului distonic) și acestea se numesc distonii primare pure (DPP). În sindroamele distonie plus apar de obicei semne adiționale precum mioclonusul sau parkinsonismul. În formele paroxistice simptomele sunt intermitente sau provocate de factori identificabili (kinesigenic, dat de o mișcare bruscă, induse de exercițiu sau non-kinesigenice).
- Distoniile non primare (secundare) sunt date de boli heredodegenerative sau sunt secundare unore cauze cunoscute. Aceste forme sunt caracterizate de prezența unor semne adiționale ce țin de boala de bază. Ca exemple de boli degenerative care pot evolua cu fenomene distonice sunt coreea Huntington, boala Parkinson, paralizia supranucleară progresivă.
- Distoniile simptomatice (secundare) întâlnim în boala Wilson, sechelele de encefalopatie infantilă, icter nuclear, SIDA, scleroza multiplă cu leziuni medulare, boala Fahr, traumatisme cranio-cerebrale.
- Dintre distoniile induse medicamentos notăm: intoxicații cu fenotiazine, haloperidol, metoclopramid, neuroleptice, exces de levodopa din tratamentul bolii Parkinson, inhibitori de monoaminoxidază (IMAO), litiu, amfetamine, antiepileptice (Pana& Saggi, 2023).

După vârsta de debut se identifică distonia cu debut în copilărie (0-12 ani), cu debut în adolescență (13-20 ani) și distonia cu debut la adult (peste 20 ani).

După distribuția regiunilor afectate se disting distonii focale, limitate la o parte a corpului (distonie cervicală sau torticolis spasmodic, blefarospasm, distonia oro-mandibulară,

distonie laringiană, distonia membrelor sau a trunchiului), distonii segmentare care afectează și regiuni învecinate și distonii generalizate.

Trăsăturile clinice ale distoniei

Distonia poate fi diagnosticată eronat la început ca stres, ca înțepenire a gâtului sau ca tulburare psihică/isterie. Contractura și mișcarea involuntară apar inițial după anumite mișcări, apoi gradual și la repaus. De obicei afectează aceiași mușchi sau grupuri musculare ceea ce duce la un pattern repetitiv în timp. Mișcările distonice tind să fie accentuate de oboseală, stres, stări emoționale și diminuează la relaxare, hipnoză sau somn. O caracteristică specifică distoniilor este atenuarea prin gesturi antagoniste. Spre exemplu dacă pacienții cu distonie cervicală pun mâna pe față, diminuează contracția mușchilor cervicali. Anumite mișcări distonice durează secunde/minute dar pot dura și săptămâni/luni.

Distonia este o boală dinamică care adeseori se modifică ca severitate legat cu poziția corpului și cu activitatea motorie voluntară a ariei afectate. Aspectul schimbător al distoniei face ca dezvoltarea scalelor de bună calitate clinică să fie dificilă. Sunt trei scale clinice disponibile pentru distonia generalizată:

- Fahn Marsden Rating Scale - https://geriatricphysiotherapy.yolasite.com/resources/Dystonia_scales.pdf
- Unified Dystonia Rating Scale - https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/Rating-Scales/UnifiedDystoniaRatingScale_FINAL.pdf
- Global Dystonia Rating Scale - https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Education/Rating-Scales/TheGlobalDystoniaSeverityRatingScale_MDS.pdf

Pentru distonia cervicală se folosește cel mai frecvent

- Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale - https://chevrier-reeducationparkinson.fr/wafx_res/Files/TWSTRS_09_29_02.pdf și
- Cervical Dystonia Severity Scale. (Albanese și alții, 2013)

Distonia influențează diverse aspecte a calității vieții care se referă mai ales la funcționarea fizică și socială. Predictorii pentru calitatea vieții în distonie sunt dizabilitatea funcțională, conceptul legat de corp (imaginea de sine) și depresia.

Distoniile primare sunt boli în care distonia este singurul sau cel mai important semn clinic. Distoniile primare cuprind distonia pură, sindroamele distonie plus și distoniile paroxistice.

În 1907, Schwalbe descrie trei frați dintr-o familie de evrei care au fost afectați de mișcări involuntare progresive ale trunchiului și membrilor. În 1911 Oppenheim introduce termenul de Distonia musculorum deformans presupunând că este o boală musculară. Mai târziu boala ia numele de distonie de torsiune a copilului (Ropper și alții, 2023). Deși se presupune că este rară, distonia poate fi mai frecventă decât dovezile curente datorită subdiagnosticării sau a greșelilor de diagnostic. Distoniile primare cu debut la adult se pot manifesta cu un tremor care poate fi confundat cu boala Parkinson. În aceste cazuri DAT-SCAN-ul poate fi util în diagnosticul diferențial.

Distonia musculorum deformans (distonia primară pură) debutează în copilărie, la început discret și subtil. Intermitent, după activitate copilul (6-14 ani) începe să-și rotească sau să-și extindă piciorul, să-și ridice un umăr asemenea unui tic nervos. Pe măsură ce trece timpul manifestările motorii interferă cu activitatea pacientului. Mușchii trunchiului, ai centurilor musculare produc mișcări de torsiune spasmodică. Caracteristice sunt contracțiile concomitente ale agoniștilor cu antagoniștii. La început mișcările sunt cu interval liber, apoi devin tot mai accentuate până când corpul se contorsionează grotesc și se instalează o scolioză laterală. La început clinostatismul ameliorează spasmele dar mai târziu ne le mai influențează (Ropper și alții, 2023). Mușchii cranieni pot fi afectați și dizartria și disfagia pot fi primele semne de boală. Pacienții pot avea torticolis, tortipelvis, mers de dromader, mers propulsiv, tremor de acțiune, mioclonii în timpul mișcărilor voluntare.

Sindromul distonie-parkinsonism (sindrom Segawa, distonia juvenilă Dopa-responsivă) a fost descris în anul 1976 de către Segawa. Debutul este în copilărie, între 4-8 ani, mai frecvent la fete (3:2). Membrile inferioare sunt primele afectate de rigiditate intermitentă, cu căderi frecvente și posturi ciudate. Sunt implicate brațele, mușchii trunchiului gâtul (retrocolis torticolis). Distoniile se însoțesc de semne parkinsoniene ușoare (rigiditate bradikinezie, instabilitate posturală) de la început sau după câțiva ani de evoluție. Semnele se ameliorează cu somnul și reapar după activitate. Această boală răspunde dramatic la tratamentul cu Levodopa. Distonia dopa-responsivă legată de gena GCH1 (GTP-ciclohidrolaza I) debutează înainte de 20 de ani cu tulburări de mers și progresie către distonie segmentară sau generalizată, uneori cu parkinsonism adițional și răspuns susținut la levodopa. Din cauza răspunsului bun la levodopa al unor distonii, se poate propune o probă terapeutică cu levodopa în scop diagnostic.

Distonia cu mioclonus debutează în copilărie și semnele inițiale constau în tresăriri scurte, bruște și mișcări distonice afectând mai ales gâtul și membrele superioare. Afectarea e prevalent proximală și are progresie lentă. Într-un subset de pacienți, distonia cu mioclonus se prezintă ca tulburare de mers (debut la membrele inferioare) și evoluție către forma clinică tipică până la adolescență. Mioclonusul și distonia pot fi ameliorate surprinzător de alcool la mulți dintre pacienți dar nu la toți pacienții răspunsul la alcool este specific mutațiilor DYT11. Mioclonusul este o contracție bruscă a unui mușchi, sau a unui grup muscular cu aspect de tresărire care, spre deosebire de tremor, este aritmic și unidirecțional.

Distonii focale

În distoniile focale, grupe localizate de mușchi adiacenți au contracții spastice, aritmice și concomitente (se contractă concomitent agoniști și antagoniști). Pacientul este incapabil să suprime voluntar distonia ceea ce o diferențiază de ticuri și manierisme. Contracțiile prelungite determină durere.

Torticolisul. Apare cel mai adesea la femei adulte care devin conștiente de întoarcerea capului într-o parte în timpul mersului. Distonia se accentuează progresiv sau rămâne staționară și intermitentă. Disfuncția poate fi limitată la mușchii scalenii, sternocleidomastoidianul și fasciculul superior al trapezului) (Roppert și alții, 2013). Mai rar, torticolisul se combină cu distonii ale brațului, umărului sau trunchiului, cu tremor, cu spasme faciale sau cu crampa scriitorului.

Blefarospasmul este o mișcare de închidere involuntară și prelungă a ochilor prin contracția orbicularului ochilor. Această distonie apare din când în când (la început ca iritare oculară, sensibilitate excesivă la lumină și accentuarea clipitului), apoi se agravează pe parcurs. În forma extremă pacientul nu mai poate deschide ochii. Blefarospasmul se tratează prin injectare cu toxină botulinică.

Distonia oro-mandibulară se poate manifesta noaptea ca bruxism (spasme ale mandibulei care duc la închiderea forțată a gurii) și poate urma procedurilor dentare, după traumatisme oro-faciale sau după disfuncția oro-mandibulară.

Crampa scriitorului este contracția dureroasă a unui mușchi care efectuează o schemă motorie îndelung exersată. Același mușchi se contractă normal în alte scheme motorii.

Debutează ca o crampă în timpul scrisului, cântatului la vioară/pian sau dactilografie. Au fost descrise crampa dactilografei, crampa violonistului sau pianistului.

În concluzie, diagnosticul de distonie se pune clinic, bazat pe posturile anormale (cu sau fără tremor) și recunoașterea anumitor caracteristici specifice (gesturi antagoniste, overflow, mișcări în oglindă). Clasificarea distoniilor este importantă pentru a oferi un management adecvat, pentru a oferi elemente de prognostic, consiliere genetică și tratament. Din cauza lipsei de teste diagnostice specifice se recomandă evaluarea de către expert. Investigațiile suplimentare pot fi necesare dacă aspectul clinic la prezentarea inițială sugerează o distonie heredodegenerativă sau secundară. Evaluarea distoniei trebuie făcută folosind o scală validă.

Genetică

Pentru distonia primară pură au fost identificate genele DYT1 și DYT6. Distonia cauzată de anomalia ale genei DYT 1 debutează precoce din copilărie și de obicei pornește treptat într-un membru; mulți pacienți progresează rapid către o formă generalizată. Sunt și excepții de la această formă tipică. În populația de evrei Ashkenazii distonia cu debut înainte de 26 de ani la un membru este dată aproape întotdeauna de anomalia ale genei DYT1. Pacienții cu distonie primară pură care nu e cauzată de anomaliile DYT1, au o vârstă de debut mai târzie și nu debutează la un membru ci mai degrabă cervical și au o progresie mai lentă.

La pacienții cu distonie generalizată și debut cranio-cervical mutațiile DYT6 trebuie considerate. În sindroamele distonie-plus există o variantă dopa responsabilă (DDR) cauzată de gena DYT5, o variantă însoțită de mioclonus dată de DYT11 și o variantă de distonie cu parkinsonism DYT12.

Testele neurofiziologice și explorările imagistice

Testele neurofiziologice nu sunt recomandate de rutină pentru diagnosticul și clasificarea distoniei dar observarea anomaliilor tipice oferă un instrument adițional diagnostic acolo unde caracteristicile clinice nu sunt suficiente pentru diagnostic. Structurile cerebrale pe RMN-ul cerebral convențional în distonia primară sunt normale. RMN-ul normal este considerat condiție pentru a declara distonia ca fiind primară. Studiile RMN funcțional demonstrează totuși că anumite structuri profunde și corticale sunt activate în distonia primară.

Pentru a face diferența dintre pacienții cu distonia plus față de pacienții cu parkinsonism și distonie secundară, tomografia computerizată cu emisie de fotoni (SPECT) cu liganzi pentru transportorul de dopamină poate fi util. Această investigație este ceva mai accesibilă decât tomografia cu emisie de pozitroni (PET). Pacienții cu distonie dopa responsabilă au studii normale ale SPECT și PET, în timp ce pacienții cu boala Parkinson cu debut precoce au scăzută încărcătura striatală a ligandului. S-a sugerat că pacienții cu tremor care seamănă cu tremorul parkinsonian și care au DAT SCAN normal pot fi de fapt afectați de distonie (Albanese și alții). Imagistica cerebrală nu este în mod obligatoriu cerută pentru diagnosticul de distonie primară la pacienții adulți. Rezultate normale sunt de așteptat în toate formele de distonie primară.

RMN-ul este necesar pentru screening-ul formelor secundare de distonie. CT-ul cerebral poate fi solicitat pentru a diferenția între acumularea de calciu și fier. DAT SCAN-ul cu F-dopa este util pentru a diferenția între distonia dopa-responsivă și parkinsonismul juvenil care debutează cu distonie. Acesta poate fi util și pentru diagnosticul diferențial între tremorul distonic și tremorul parkinsonian.

Tratamentul distoniilor primare și a sindroamelor distonie plus

Medicamentele eficiente în distonie sunt anticolinergicele (trihexifenidil Romparkin), agoniști GABA (baclofen și benzodiazepine) și agenți dopaminergici (Pana & Saggi, 2023). Trihexifenidilul folosit în doze mari (30 mg/zi) produce o ameliorare semnificativă în 71% din pacienți (Burke, Fahn & Marsden, 1986) Precoce în timpul bolii (distonie primară pură) se pot folosi medicamente precum L-Dopa, bromocriptina, carbamazepina, diazepamul și tetrabenazina care pot ameliora simptomatologia. Baclofenul administrat intratecal a adus unele beneficii copiilor. Clonazepamul (Rivotril) poate fi util la pacienții cu mioclonus segmentar (Albanese și alții, accesat 2024).

Toxina botulinică de tip A (BoNT-A) este prima linie de tratament pentru distonia primară craniană sau cervicală exceptând distonia oromandibulară. Este de asemenea eficientă în distonia de scris. Toxina botulinică de tip B (BoNT-B) poate fi folosită la fel ca și cea de tip A în distonia cervicală. Injecțiile cu toxină botulinică trebuie oferite ca tratament pentru distoniile focale cum ar fi distonia cervicală, blefarospasm, distonia focală a extremității superioare și distonia laringiană de tip adductor. Pe termen lung, se constată că nu există

un declin al eficacității și efectele secundare cele mai frecvente sunt deficitul motor muscular în zona injectată. Imunogenitatea este relativ mică pentru toxina botulinică tip A în utilizarea pe termen lung și poate fi un pic mai mare pentru toxina botulinică tip B. La copii, ocazional pot apărea simptome ca de botulism dacă au fost tratați repetat cu produse de toxină botulinică. Studiile clinice au raportat faptul că Xeomi nu este la fel de efektiv și sigur ca și Botoxul pentru tratamentul distoniei cervicale și a blefarospasmlui. Pentru distonia cervicală și blefarospasm Botoxul este mai eficient decât Dysportul și are o durată mai lungă de eficacitate. Ca efecte secundare, gura uscată și disfagia sunt mai frecvente pentru toxina botulinică tip B. Injectarea ghidată de electromiograma (EMG) poate îmbunătăți rezultatele la pacienții cu distonie cervicală.

O ameliorare mai bună și o durată mai lungă de eficacitate a fost raportată la pacienții care au **programe de recuperare** asociate injectărilor de toxină botulinică.

Ca recomandare: toxina botulinică de tip A sau de tip B (dacă există rezistență la tipul A) poate fi privită ca prima linie de tratament pentru distoniile craniale sau cervicale. Toxina botulinică de tip A este eficientă pentru crampa scriitorului și pentru alte tipuri de distonie a brațului, dar trebuie doze ajustate datorită riscului de deficit motor secundar. Toxina botulinică de tip A este probabil eficientă pentru distonia laringeală de tip adductor. Pentru tipul abductor de distonie laringiană nu sunt dovezi suficiente. Toxina botulinică este sigură și eficientă la tratamente repetate, chiar după mulți ani dar trebuie ca pacienții să fie conștienți că dozele excesive cumulative pot fi periculoase mai ales la copii. Injecțiile de toxină botulinică pot fi făcute prin inspecție directă, urmărit cu EMG sau ecografic cu ultrasunete. Toxina botulinică nu poate fi utilizată la pacienți care au o tulburare a transmisiei neuromusculare sau în prezența unei infecții locale la locul de injectare.

Proceduri neurochirurgicale. Stimularea electrică pe termen lung a GPi (Globus pallidus intern) este o cale eficientă de tratament pentru diverse tipuri de distonie. Utilizarea DBS (stimulare cerebrală profundă) pentru distonie se adresează în particular formelor generalizate sau segmentare, pentru distoniile cervicale complexe și pentru distonia tardivă la pacienții care nu ating ameliorare semnificativă cu abordările conservatoare. Eficacitatea DBS-ului este explorată și în alte manifestări precum status distonicus, task specific distonia, camptocormia și în distoniile secundare. DBS-ul este accesibil în țările occidentale și Japonia. Sunt dovezi care susțin că GPI-DBS oferă un beneficiu marcat în distonie, cu ameliorarea scorurilor motorii de distonie între 38 și 88 % și ameliorarea scorurilor de dizabilitate între 40 și 50 % (Holloway și alții, 2006). Ameliorarea după DBS urmează un

pattern particular: mai repede se ameliorează elementele fazice, mioclonice și tremorul. Elementele tonice se ameliorează după săptămâni sau luni. Cele mai bune rezultate cu DBS palidal au fost în distonia primară generalizată DYT1. Distonia s-a ameliorat în proporție de 40-90 %. La adulți cu distonie primară generalizată non-DYT1 se pot obține rezultate echivalente. La pacienții cu distonie cranio-facială se pot obține beneficii dacă se urmărește scorul de severitate.

Impactul DBS în distonia secundară este mai slab. La pacienții cu distonie și coreoatetoză prin encefalopatie infantilă DBS-ul obține un beneficiu limitat la scoruri motorii care se ameliorează între 10 și 40 %; și așa, poate oferi un grad de satisfacție la unii pacienți. Distonia tardivă poate fi o bună indicație pentru GPI-DBS cu beneficii similare cu cele văzute în distonia primară. În tratamentul distoniilor s-au mai încercat: denervare periferică selectivă, miectomie, miotomie, baclofen intratecal sau lezare cu radiofrecvență. În concluzie, stimularea palidală prin DBS este considerată o bună opțiune mai ales pentru distonia primară generalizată sau cervicală după ce în medicația cu toxină botulinică nu a dat rezultate.

Terapie fizică și recuperare

În ultimii ani există un număr crescut de publicații care arată că terapia fizică și de recuperare au un rol important în îngrijirea pacienților cu distonie. Un număr de studii au raportat ameliorări motorii la pacienții cu crampa scriitorului sau alte forme de distonie focală după un tratament fizic de reantrenare senzorială și motorie. Prin kinetoterapie se mobilizează articulațiile blocate, se limitează contracturile progresive și se maximizează utilizarea gesturilor antagoniste pentru ameliorarea distoniei. Reîntărirea senzitivo-motorie (prin mișcare constrânsă) poate fi utilă în distonia mâinii. Tehnica constă în blocarea degetelor non-distonice pentru a obliga degetele distonice să coopereze pentru a rezolva sarcina motorie. O tehnică diferită constă în imobilizarea brațului distonic pe mai multe săptămâni, urmate de o perioadă de reantrenare (Cloud și alții, 2010).

Stimularea electrică transcutanată (TENS) a adus un beneficiu semnificativ la pacienții cu crampa scriitorului. La pacienții cu un tremor primar de scris s-a observat un efect benefic asupra scrisului după antrenamentul cu un dispozitiv care susține mâna și ține pixul. Muzicienii cu distonie pot beneficia de reantrenarea motorie care dă un beneficiu pe termen lung.

Bibliografie:

1. Alberto Albanese, Friedrich Asmus, Alfredo Berardelli, Kailash Bhatia, Antonio E. Elia, Bülent Elibol, Graziella Filippini, Thomas Gasser, Joachim K. Krauss, Nardo Nardocci, Alistair Newton, Josep Valls-Solé, Marie Vidailhet, Guidelines for the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia Report by an EFNS MDS-ES Task Force https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/MDS-ES/guidelines_on_dystonia.pdf, accesat 2024
2. Allan Ropper, Martin Samuels, Joshua P. Klein, Sashank PrasadAdams and Victor's Principles of Neurology, Twelfth Edition, McGraw Hill Education, 2023
3. Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Myoclonic disorders: a practical approach for diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Jan;4(1):47-62. doi: 10.1177/1756285610395653. PMID: 21339907; PMCID: PMC3036960.
4. Pana A, Saggiu BM. Dystonia. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448144/>
5. Alberto Albanese, Francesca Del Sorbo, Cynthia Comella, H. A. Jinnah, Jonathan W. Mink, Bart Post, Marie Vidailhet, Jens Volkmann, Thomas T. Warner, Albert F.G. Leentjens, Pablo Martinez-Martin, Glenn T. Stebbins, Christopher G. Goetz, Anette Schrag, Dystonia Rating Scales: Critique and Recommendations, *Movement Disorders*, Vol. 28, No. 7, 2013, DOI: 10.1002/mds.25579
6. Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology*. 1986;36(2):160-4. [PubMed] [Google Scholar]
7. Holloway KL, Baron MS, Brown R, Cifu DX, Carne W, Ramakrishnan V. Deep brain stimulation for dystonia: a meta-analysis. *Neuromodulation* 2006;9:253-61.
8. Cloud LJ, Jinnah HA. Treatment strategies for dystonia. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Jan;11(1):5-15. doi: 10.1517/14656560903426171. PMID: 20001425; PMCID: PMC3495548.



DANIELA REISZ

Este medic primar neurolog cu o experiență de peste 30 de ani în îngrijirea pacienților cu diferite afecțiuni neurologice. În decursul timpului a dobândit un grad de expertiză în tratarea pacienților cu boli neurodegenerative, în special boala Alzheimer, boala Parkinson, dar și SLA.

Prezenta carte este adresată studenților masteratului de recuperare în afecțiunile neurologice ca un punct de plecare în rafinarea expertizei profesionale.