

Razlika u kliničkoj prezentaciji Parkinsonove bolesti ovisno o mutaciji gena za beta glukocerebrozidazu (GBA)

Klepo, Tara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:688717>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Tara Klepo

RAZLIKA U KLINIČKOJ
PREZENTACIJI PARKINSONOVE
BOLESTI OVISNO O MUTACIJI GENA
ZA BETA GLUKOCEREBROZIDAZU
(GBA)

Diplomski rad

Osijek, 2024.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Tara Klepo

RAZLIKA U KLINIČKOJ
PREZENTACIJI PARKINSONOVE
BOLESTI OVISNO O MUTACIJI GENA
ZA BETA GLUKOCEREBROZIDAZU
(GBA)

Diplomski rad

Osijek, 2024.

Ovaj rad ostvaren je na Klinici za neurologiju, Kliničkog bolničkog centra Osijek u sklopu ambulante za bolesti pokreta.

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Svetlana Tomić, dr. med.

Rad ima 22 stranice i 4 tablice.

Predgovor

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. prim. dr. sc. Svetlani Tomić, dr. med. na odabiru zaista zanimljive teme, usmjeravanju, savjetovanju i stručnom vodstvu pri pisanju ovog diplomskog rada te pomoći pri obradi statističkih podataka.

Hvala svim prijateljima i kolegama koji su mi bili podrška kroz ovih lijepih i nezaboravnih šest godina.

Najveća hvala mojim roditeljima koji su mi omogućili ovakvo obrazovanje, pružili svu potrebnu ljubav i strpljenje te uvijek bezuvjetno bili uz mene.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA.....	II
1. UVOD	1
1.1. Etiologija Parkinsonove bolesti.....	1
1.2. Epidemiologija Parkinsonove bolesti.....	2
1.3. Patofiziologija Parkinsonove bolesti.....	2
1.4. Klinička slika Parkinsonove bolesti	2
1.5. Dijagnostika i liječenje Parkinsonove bolesti	3
1.6. Gaucherova bolest	4
1.7. GBA mutacija i Parkinsonova bolest	4
2. CILJEVI RADA.....	6
3. ISPITANICI I METODE.....	7
3.1. Ustroj studije	7
3.2. Ispitanici	7
3.3. Metode.....	7
3.4. Statističke metode	8
4. REZULTATI.....	9
5. RASPRAVA.....	13
6. ZAKLJUČAK	16
7. SAŽETAK.....	17
8. SUMMARY	18
9. REFERENCE	19
10. ŽIVOTOPIS	22

POPIS KRATICA

BIS – Bolnički informacijski sustav

COMT – katehol-O-metiltransferaza, prema engl. *catechol-O-methyltransferase*

CT – kompjuterizirana tomografija, prema engl. *Computed tomography*

GB – Gaucherova bolest

GB1 - Gaucherova bolest tip 1

GB2 - Gaucherova bolest tip 2

GB3 - Gaucherova bolest tip 3

GBA – beta glukocerebrozidaza

GBA1 – beta glukocerebrozidaza 1, prema engl. *glucocerebrosidase beta 1*

GBA1-PB – *GBA1* vezana Parkinsonova bolest

GCase – glukocerebrozidaza, prema engl. *glucocerebrosidase*

H&Y – Hoehn i Yahr skala, prema engl. *Hoehn and Yahr Clinical Staging*

iPB – idiopatska Parkinsonova bolest

KBC – Klinički bolnički centar

LEDD – ekvivalentna dnevna doza levodope, prema engl. *Levodopa Equivalent Daily Dose*

MAO-B – monoamin oksidaza B, prema engl. *monoamine oxidase type B*

MDS-UPDRS III – jedinstvena ocjenska ljestvica za procjenu PB-a, prema engl. *Movement Disorder Society-Unified Parkinson`s Disease Rating Scale III*

MRI – magnetska rezonancija, prema engl. *Magnetic resonance imaging*

PB – Parkinsonova bolest

PET – pozitronska emisijska tomografija, prema engl. *Positron emission tomography*

SNC – kompaktni dio supstancije nigre, prema engl. *substantia nigra pars compacta*

SPECT - jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija, prema engl. *Single photon emission computed tomography*

SŽS – središnji živčani sustav

1. UVOD

Parkinsonova bolest (PB) je progresivan poremećaj centralnog živčanog sustava, kronična neurodegenerativna bolest koja je svrstana u grupu sinukleinopatija. U povijesti medicine bolest je poznata još i pod nazivom drhtajuća paraliza jer je općenito okarakterizirana izrazitim drhtanjem (tremorom), usporenošću pokreta (bradikinezijom), ukočenošću te abnormalnostima držanja tijela. U svojem najozbiljnijem obliku, povezana je sa značajnim fizičkim i mentalnim poremećajem. Glavna patohistološka karakteristika PB-a su Lewy tjelešca i neuriti koji u svom sastavu imaju agregate patološki izmijenjenog alfa-sinukleina, koji spada u skupinu proteina, prvenstveno eksprimiranih u živčanom tkivu i nekim tumorima. Iz još uvijek nerazjašnjenih razloga dolazi do patološke promjene konformacije alfa-sinukleina koji potom formira netopive konglomerate, a za koje se smatra da su uzrok posljedične neuronalne disfunkcije i odumiranja neurona.

1.1. Etiologija Parkinsonove bolesti

Dugi niz godina se smatralo da etiologija PB-a uključuje i genetske čimbenike i čimbenike okoliša, ali se nikada nije moglo sa sigurnošću utvrditi koji je od njih siguran uzročni čimbenik. Međutim, uspješno je identificirano šest različitih gena za koje je dokazano da uzrokuju obiteljsku PB. Pronađene mutacije su u alfa-sinukleinu, parkinu, *UCHL1*, *DJI*, *PINK1* i *LRRK2*, s Mendelovim obrascem nasljeđivanja (1). Abnormalne razine agregiranog alfa-sinukleina koje se pronadu prilikom obdukcije glavna su komponenta Lewyjevih tjelešaca i pretpostavlja se da promjena značajki alfa-sinukleina može znatno utjecati na etiologiju PB-a. Dokazano je da je PB poremećaj bazalnih ganglija, a najznačajnija patologija je nedostatak dopaminergičkih neurona što posljedično dovodi do simptoma. Kao faktor rizika za nastanak PB-a također se smatra uporaba umjetnih gnojiva, herbicida, pesticida, insekticida te rad u drvnoj i metaloprerađivačkoj industriji (2).

1.2. Epidemiologija Parkinsonove bolesti

Prevalencija PB-a raste diljem svijeta što ju čini drugim neurodegenerativnim poremećajem po učestalosti. Studije su pokazale da je PB češće stanje kod muškog spola, a poznato je i kako učestalost i prevalencija rastu s dobi te da zahvaća 1 % populacije iznad 60 godina. Genetsku predispoziciju za PB ima 5 – 10 % pacijenata, a procjenjuje se da pogađa 1 do 2 osobe na 1000 ljudi (2, 3).

1.3. Patofiziologija Parkinsonove bolesti

Neuropatološka obilježja PB-a su degeneracija dopaminergičkih neurona u kompaktnom dijelu supstancije nigre (SNc, od engl. *substantia nigra pars compacta*) i intra-neuronski proteinski agregati koji se nazivaju Lewyjeva tjelešca i Lewyjevi neuriti (4). Iz još uvijek nerazjašnjenih razloga dolazi do patološke promjene konformacije alfa-sinukleina koji potom formira netopive konglomerate (Lewy neuriti i Lewy tjelešca), za koje se smatra da su uzrok posljedične neuronalne disfunkcije i odumiranja neurona. Osim nedostatka neuropeptida kojeg proizvodi SNc, dopamina, u mozgu dolazi do manjka i ostalih neuroprijenosnika (serotonina, noradrenalina, acetilkolina) kao posljedica oštećenja i propadanja i drugih živčanih stanica. Kao patofiziološki mehanizmi PB-a koji pokreću kaskadu neurodegeneracije spominju se i toksični utjecaj, genomske i epigenomske promjene, oksidativni stres, hipoksično-ishemijska stanja, metabolički disbalans, neuroimuna/neuroinflamatorna reakcija, poremećaj funkcije mitohondrija i ubikvitinsko-proteosomskog sustava. Dugo se godina smatralo da motorički simptomi postanu uočljivi kada je 50 – 70 % SNc dopaminergičkih neurona odumrlo, ali noviji radovi sugeriraju da je za pojavu motoričkih simptoma ključan gubitak dopaminergičkih završetaka u bazalnim ganglijima, za razliku od gubitka neurona u SNc-u (4, 5).

1.4. Klinička slika Parkinsonove bolesti

Klinička slika PB-a obilježena je smanjenom amplitudom pokreta, rigidnošću mišića, tremorom te poremećajem hoda i ravnoteže. Osim glavnih motoričkih simptoma, postoje također sekundarne manifestacije (nemotorički simptomi) koje mogu utjecati na različite organske

sustave i imati različit intenzitet. Obično se pojave prije motoričkih simptoma i često više narušavaju kvalitetu života bolesnika. Ovdje spadaju psihički poremećaji (depresija, anksioznost), oslabljen ili potpuno odsutan osjet mirisa (hiposmija/anosmija), poremećaj spavanja, probavne smetnje (konstipacija/opstipacija), kognitivne smetnje, autonomne disfunkcije (pad krvnog tlaka pri naglom ustajanju (ortostatska hipotenzija), pojačano znojenje, promjene seksualnosti), grčevi, bol, trnci, gubitak tjelesne težine, umor itd. (5, 6). Također, osim idiopatskog PB-a kojemu se ne može utvrditi uzrok, postoje i sekundarni oblici PB-a kojima je uzrok poznat. Najčešći uzroci sekundarnog parkinsonizma su vaskularni parkinsonizam i lijekovima izazvani parkinsonizam, čiji simptomi uključuju usporenost pokreta, tremor, ukočenost i otežano hodanje (7).

1.5. Dijagnostika i liječenje Parkinsonove bolesti

Dijagnoza se prvenstveno zasniva na kliničkoj slici dok su pomoćna testiranja predviđena za one bolesnike s atipičnom prezentacijom. Prema današnjim kriterijima PB se definira kao prisutnost bradikinezije u kombinaciji s tremorom u mirovanju, rigidnošću ili oboje. Međutim, klinička slika nerijetko uključuje i mnoge nemotoričke simptome koji se javljaju prije motoričkog oštećenja te se oni mogu koristiti za predviđanje pojave PB-a (8, 9). Kao pomoć u dijagnosticiranju koriste se slikovne metode kao što je kompjuterizirana tomografija (CT, od engl. *Computed tomography*), koje pružaju informaciju o promjenama u veličini organa ili strukturi tkiva, kao i molekularne metode snimanja kao što su magnetska rezonancija (MRI, od engl. *Magnetic resonance imaging*), jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (SPECT, od engl. *Single photon emission computed tomography*) i pozitronska emisijska tomografija (PET, od engl. *Positron emission tomography*) koje mogu otkriti objektivne promjene na neurokemijskoj razini (10).

Pošto izlječenje PB-a i dalje nije moguće, najbolja strategija za liječenje je pokušaj usporavanja napredovanja poremećaja i poboljšanje kvalitete života bolesnika. Prva linija liječenja je najčešće farmakološka nadoknada dopamina koja podrazumijeva ili dnevnu oralnu upotrebu levodope sa inhibitorom dopa dekarboksilaze ili agonista dopamina (11). Levodopa, prvi učinkoviti lijek za PB, neposredni je prethodnik dopamina. Za razliku od dopamina, levodopa uspijeva prijeći krvno-moždanu barijeru i u preživjelim neuronima supstancije nigre transformirati se u dopamin, čime se ublažavaju simptomi. Nadalje, u uporabi su i inhibitori

katehol-O-metiltransferaze (COMT, od engl. *catechol-O-methyltransferase*) i inhibitori monoamin oksidaze B (MAO-B, od engl. *monoamine oxidase type B*), koji su usmjereni na inhibiciju enzima uključenih u razgradnju levodope i dopamina. Nažalost, liječenje donosi mnoštvo nuspojava, uključujući mučninu, somnolenciju, halucinacije, distoniju i diskineziju, koje se liječe simptomatski (12).

1.6. Gaucherova bolest

Gaucherova bolest (GB) je rijetka, autosomno recesivna genetska bolest uzrokovana mutacijama u genu za beta glukocerebrozidazu 1 (*GBA1*, od engl. *glucocerebrosidase beta 1*) koji se nalazi na kromosomu 1 (1q21), što dovodi do izrazito smanjene aktivnosti lizosomskog enzima glukocerebrozidaze (GCCase, od engl. *glucocerebrosidase*) koja hidrolizira glukozilceramid u ceramid i glukozu. Posljedično tome, dolazi do nakupljanja glukozilceramida u makrofagima, pretvarajući ih tako u Gaucherove stanice. One uglavnom infiltriraju koštanu srž, slezenu i jetru, ali se također mogu nakupljati i u drugim organima (13). Na temelju kliničkih karakteristika opisana su tri klinička oblika GB-a: tip 1 (GB1) je najčešći i obično ne uzrokuje neurološka oštećenja, tip 2 (GB2) je akutni neuronopatski tip, a tip 3 (GB3) je kronični neuronopatski tip koji se dalje dijeli u tri podtipa (a, b i c). GB1 karakterizira bezbolna hepatosplenomegalija koja nerijetko dovodi do masivne abdominalne distenzije s anemijom i trombocitopenijom. GB2 je oblik s teškom neurološkom bolešću i obično je fatalna do 2. godine života, dok je GB3 karakterizirana blažom neurološkom slikom u usporedbi s GD2, uz zahvaćenost visceralnih organa i koštane srži kao i kod GD1 (13, 14).

1.7. GBA mutacija i Parkinsonova bolest

GBA gen, kodira lizosomski enzim *GCCase*, koji održava homeostazu glikosfingolipida. Otprilike 5 – 15 % bolesnika s PB-om ima mutacije u *GBA* genu, što ga brojčano čini najvažnijim genetskim faktorom rizika za PB. Glavno obilježje PB-a je prisutnost intra-neuronskih proteinskih inkluzija, Lewyjevih tjelešaca, koja se prvenstveno sastoje od neuronskog proteina alfa-sinukleina, koji regulira promet sinaptičkih vezikula. Mutacije u *GBA* genu mogu dovesti do gubitka aktivnosti GCCase i lizosomske disfunkcije, što može narušiti metabolizam alfa-sinukleina, dovesti do patološke promjene njegove konformacije i potom

uzrokovati formiranje netopivih konglomerata (Lewy tjelešca) (15). Nadalje, pacijenti s PB-om kojima *GBA* mutacija nije dokazana također pokazuju nižu razinu aktivnosti GCCase u središnjem živčanom sustavu (SŽS), što dodatno potvrđuje doprinos *GBA* gena patogenezi bolesti (16).

2. CILJEVI RADA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. utvrditi učestalost *GBA* mutacije u kohorti bolesnika koji se kontroliraju i liječe na Klinici za neurologiju KBC Osijek
2. ispitati razliku u početku bolesti između skupina bolesnika ovisno o prisutnoj *GBA* mutaciji
3. ispitati razliku u pojavnosti prodromalnih nemotoričkih simptoma (smetnje spavanja, depresija, anosmija i opstipacija) između skupina bolesnika ovisno o prisutnoj *GBA* mutaciji
4. ispitati razliku u težini motoričkih simptoma i stadiju bolesti prije početka terapije između skupina bolesnika ovisno o prisutnoj *GBA* mutaciji
5. ispitati razliku u ukupnoj dopaminergičkoj terapiji kod zadnjeg neurološkog pregleda između skupina bolesnika ovisno o prisutnoj *GBA* mutaciji.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je koncipirano kao presječno s povijesnim podacima.

3.2. Ispitanici

U istraživanje su bili uključeni ispitanici oboljeli od idiopatske Parkinsonove bolesti. Ispitivanje je provedeno na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Osijek u periodu od ožujka do travnja 2024. godine u Ambulanti za bolesti poremećaja pokreta. Za potrebe istraživanja koristila se medicinska dokumentacija Klinike za neurologiju KBC Osijek, pohranjena u Bolničkom informacijskom sustavu (BIS). Obrađeni su podaci 89 pacijenata koji su prethodno testirani na *GBA* mutaciju.

3.3. Metode

Za potrebe istraživanja iz medicinske dokumentacije Klinike za neurologiju KBC Osijek uzeti su sljedeći podaci: dob početka bolesti, spol, rezultati genskog testiranja na *GBA* mutaciju, podatak o težini motoričkih simptoma na prvom neurološkom pregledu zapisan kao jedinstvena ocjenska ljestvica za procjenu PB-a (MDS-UPDRS III, od engl. *Movement Disorder Society- Unified Parkinson`s Disease Rating Scale III*) i podatak o stadiju bolesti označen kao H&Y (engl. *Hoehn and Yahr*) skala, anamnestički podaci o prodromalnim nemotoričkim simptomima (opstipacija, depresija, poremećaj spavanja i anosmija), te ukupna dopaminergička terapija na zadnjem neurološkom pregledu koja se potom preračunala u ekvivalentnu dnevnu dozu levodope (LEDD, od engl. *Levodopa Equivalent Daily Dose*) korištenjem kalkulatora putem internetskog preglednika. Svi prikupljeni podaci su zatim uneseni u Excelovu tablicu.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci su opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim T-testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U-testom. Korelacije su testirane korištenjem Spearmanovog ili Pearsonovog testa korelacije, ovisno o normalnosti raspodjele. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $p = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički softverski program SPSS (inačica 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

4. REZULTATI

U radu je obrađeno 89 ispitanika oboljelih od PB-a koji su testirani na mutaciju u *GBA* genu. Od ukupnog broja ispitanika, njih 5 (5,6 %) su bili heterozigoti za *GBA* mutaciju, a kod njih 84 (94,4 %) nije detektirana mutacija. Zbog nepotpunih podataka iz priložene medicinske dokumentacije BIS-a, u daljnju statističku obradu uključena su 74 ispitanika, 50 muškaraca (67,6 %) i 24 žene (32,4 %). Korištenjem H&Y skale ispitanici su klasificirani u različite stadije bolesti prema sljedećoj distribuciji: 0 – 3 (4,1 %); 1 – 26 (35,1 %); 1,5 – 4 (5,4 %); 2 – 33 (44,6 %); 2,5 – 1 (1,4 %); 3 – 6 (8,1 %); 4 – 1 (1,4 %). Demografski podaci ispitanika (dob početka simptoma i dob kod testiranja) te težina motoričkih simptoma bodovanih na prvom neurološkom pregledu (MDS-UPDRS III) i ukupna dnevna doza levodope (LEDD) kod zadnjeg neurološkog pregleda prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Demografski podaci, težina motoričkih simptoma na početku bolesti i ukupna dnevna doza levodope (LEDD) kod zadnjeg pregleda

	Aritmetička sredina (SD) / medijan (IQR)
Dob početka simptoma	59,22 (9,68)
Dob kod testiranja	66,03 (9,33)
MDS-UPDRS III	16 (11 – 23,5)
LEDD	499 (333,5 - 852,5)

MDS-UPDRS III - jedinstvena ocjenska ljestvica za procjenu PB-a; LEDD - ekvivalentna dnevna doza levodope; IQR – interkvartilni raspon; SD – standardna devijacija

Iz tablice je vidljivo da je prosječna životna dob ispitanika bila ispod 60 godina, a da je medijan težine motoričkih simptoma kod prvog pregleda iznosio 16 što predstavlja blaži motorički deficit. Ukupan LEDD kod zadnjeg pregleda je iznosio nešto malo manje od 500 mg levodope.

Učestalost nemotoričkih simptoma (smetnje spavanja, poremećaj ponašanja tijekom REM faze spavanja, poremećaj njuha, opstipacija i konstipacija te depresija) prije pojave motoričkih simptoma, odnosno prije postavljanja dijagnoze PB-a vidljiva je u tablici 2.

Tablica 2. Učestalost nemotoričkih simptoma prije početka motoričkih simptoma PB-a

	SIMPTOMI	
	ne N(%)	da N(%)
Poremećaj spavanja	33 (44,6 %)	41 (55,4 %)
RBD	51 (68,9 %)	23 (31,1 %)
Poremećaj njuha	47 (63,5 %)	27 (36,5 %)
Opstipacija/konstipacija	50 (67,6 %)	24 (32,4 %)
Depresija	37 (50 %)	37 (50 %)

RBD – poremećaj ponašanja tijekom REM faze spavanja; N – broj

Uočeno je da je od nemotoričkih simptoma poremećaj spavanja (bilo kojeg tipa) imao najveću učestalost te potom depresija, a najmanju učestalost imao je RBD poremećaj.

Tablica 3. Razlika u učestalosti nemotoričkih simptoma između ispitanika u ovisnosti o prisutnoj *GBA* mutaciji

	<i>GBA</i> mutacija		P*
	nema	ima	
Smetnje spavanja			
• Nema	31	2	0,603
• Ima	38	3	
• Ukupno	69	5	
RBD			
• Nema	48	3	0,497
• Ima	21	2	
• Ukupno	69	5	
Smetnje njuha			
• Nema	45	2	0,253
• Ima	24	3	
• Ukupno	69	5	
Opstipacija/konstipacija			
• Nema	49	3	0,469
• Ima	20	2	
• Ukupno	69	5	
Depresija			
• Nema	34	3	0,500
• Ima	35	2	
• Ukupno	69	5	

*Hi-kvadrat test; *GBA* – beta glukocerebrozidaza; RBD - poremećaj ponašanja tijekom REM faze spavanja

Kao što se može zaključiti iz tablice 3., nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti nemotoričkih simptoma (smetnje spavanja, RBD, smetnje njuha, opstipacija i konstipacija te depresija) prije početka motoričkih simptoma u ovisnosti i prisutnoj *GBA* mutaciji.

Prosječna životna dob ispitanika sa prisutnom *GBA* mutacijom kada su se pojavili prvi motorički simptomi iznosila je 63,2 godine, a u ispitanika bez *GBA* mutacije 58,9 godine i ta razlika je bila statistički značajna ($p=0,018$).

Tablica 4. Razlika u MDS-UPDRS III skali i visine LEDD-a u ovisnosti o prisutnoj *GBA* mutaciji

	<i>GBA</i> mutacija		P*
	nema	ima	
MDS-UPDRS III medijan (IQR)	16 (11 – 22,5)	25 (8 - 29)	0,643
LEDD medijan (IQR)	499 (300 - 850)	460 (363,5-928,5)	0,722

*Mann Whitney U test; MDS-UPDRS III - jedinstvena ocjenska ljestvica za procjenu PB-a; LEDD - ekvivalentna dnevna doza levodope; IQR - interkvartilni raspon; *GBA* - beta glukocerebrozidaza

Analizom rezultata nije uočena statistički značajna razlika niti u težini motoričkih simptoma kod prvog neurološkog pregleda niti u visini ukupne dnevne doze levodope kod zadnjeg neurološkog pregleda u ovisnosti o prisutnoj *GBA* mutaciji.

5. RASPRAVA

U provedenom istraživanju ispitala se razlika u početku bolesti i u pojavnosti prodromalnih nemotoričkih simptoma (smetnje spavanja, depresija, anosmija i opstipacija), razlika u težini motoričkih simptoma i stadiju bolesti prije početka terapije te razlika u ukupnoj dopaminergičkoj terapiji kod zadnjeg neurološkog pregleda između skupina bolesnika ovisno o prisutnoj *GBA* mutaciji, zajedno s učestalosti same *GBA* mutacije u kohorti bolesnika koji se kontroliraju i liječe na Klinici za neurologiju KBC Osijek. Od ukupnog broja ispitanika, njih svega 5 (5,6 %) pokazalo je heterozigotnost na navedenu mutaciju. Prijavljene učestalosti varijanti *GBA1* u studijama prilično su nedosljedne (učestalost u rasponu 1,8 – 47 %), a i uvelike ovise o etničkoj pripadnosti uzoraka i ispitivanim varijantama *GBA1* (17). Povezanost između mutacija u *GBA* genu i PB-a prijavljena je i kod Aškenazi Židova. U istraživanju je sudjelovalo 311 norveških pacijenata s PB-om i 474 kontrolne skupine kod kojih je otkriveno da 7 pacijenata (2,3 %) i 8 kontrolnih skupina (1,7 %) nose mutirani *GBA* alel (18).

Iako je PB vezana uz *GBA1* mutaciju (*GBA1*-PB) obično povezana s ranijom dobi početka bolesti, odnosno ranijim nastupom simptoma, u ovom istraživanju rezultati su pokazali suprotno (63,2 godine u ispitanika s *GBA* mutacijom i 58,9 godine u bolesnika bez mutacije) što možemo pripisati manjem broju ispitanika koji ograničava značajnost rezultata. Također, istraživanje provedeno u Mađarskoj s odabranom kohortom od 190 mađarskih pacijenata s kliničkim znakovima PB-a i sumnjom na genetski rizik pokazalo je prosječnu dob početka bolesti od 54,3 + 12,7 godina, dok je srednja dob početka simptoma bolesnika s varijantama *GBA1* bila 44,6 + 12,3 godine (19).

Analiza uzorka nije pokazala statistički značajnu povezanost prisutnosti *GBA* mutacije i učestalosti zadanih nemotoričkih simptoma (smetnji spavanja, RBD, smetnji njuha, opstipacije i konstipacije te depresije), ali zato mnoge različito provedene studije upućuju na to da bolesnici s PB-om i mutacijama *GBA* gena češće i brže razvijaju nemotoričke komplikacije nego oni koji nisu nositelji te osobito naglašavaju raniju dob početka i brže motoričko opadanje (20, 21). Iako početne studije nisu prvotno pokazivale značajne razlike u kliničkim aspektima između idiopatskog PB-a (iPB) i *GBA1*-PB-a, kasnije se pokazalo kako ipak postoje ključne suptilne osobine *GBA1*-PB-a, a to su ranija dob početka za 1,7 – 6,0 godina, viši rezultati na MDS-UPDRS III ljestvici te veća učestalost demencije, vizualnih halucinacija i ozbiljnost

nemotoričkih simptoma, osobito depresije (21, 22). Kao najučestaliji nemotorički simptom u rezultatima istaknuo se poremećaj spavanja (nesanica, nokturija, isprekidano spavanje, prekomjerna pospanost tijekom dana) koji često pogađa bolesnike s PB-om. Međutim, rezultati su pokazali kako je RBD poremećaj imao najmanju učestalost od svih istraženih nemotoričkih simptoma, a procjena je da barem 50 % bolesnika s PB-om razvije RBD poremećaj, čineći ga tako jednim od češćih simptoma PB-a (23, 24). Svakako treba naglasiti kako poremećaji spavanja, iako česti, imaju različitu učestalost. Istraživanje provedeno 1988. godine pokazalo je da je među pacijentima s PB-om 98 % iskusilo smetnje spavanja noću ili pri buđenju od početka bolesti, a poremećena regulacija budnosti pokazala se značajnom u do 30 % pacijenata s PB-om (25). Depresija, kao drugi najučestaliji simptom ovog istraživanja, jedan je od najvažnijih nemotoričkih simptoma PB-a, s prevalencijom u rasponu 20 – 50 % koja se isto tako uvelike razlikuje među studijama (26). Iako je depresija zauzela drugo mjesto po učestalosti nemotoričkih simptoma, nije ustanovljena pozitivna povezanost njezine učestalosti s postojanjem *GBA* mutacije u odnosu na pacijente bez *GBA* mutacije što potvrđuje i studija koja je uključila 105 bolesnika s iPB-om i 94 s *GBA1*-PB-om. Rezultati na upitnicima o raspoloženju i učestalosti depresije prije dijagnoze bili su slični između skupina, iako je više pacijenata s *GBA1*-PB-om koristilo lijekove za raspoloženje prije postavljanja dijagnoze PB-a nego oni s iPB-om (27). Preostala dva promatrana simptoma, anosmija i opstipacija, također su jedni od češćih nemotoričkih simptoma koji pogode bolesnike s PB-om zbog pretpostavke da patogeneza PB-a potječe iz olfaktornih ili gastrointestinalnih živčanih završetaka. Iako je analizom uzorka utvrđen manji postotak prisutnosti ovih simptoma, u različitim studijama presjeka do 90 % bolesnika s PB-om ima određeni stupanj hiposmije, dok opstipacija pogađa približno 60 – 80 % pacijenata s PB-om (28). U najvećoj pojedinačnoj kohortnoj studiji koja ispituje utjecaj *GBA* mutacija u novodijagnosticiranom PB-u proučavalo se 1893 bolesnika s PB-om, od kojih je u 142 slučaja PB-a otkrivena varijanta u *GBA* genu. Slučajevi koji su bili nositelji varijante *GBA* gena imali su češći gubitak njuha nego oni koji nisu bili nositelji. Također, u istoj studiji uspostavilo se kako su nositelji mutacije bili u naprednijoj Hoehn i Yahr fazi u usporedbi s ne nositeljima što se odrazilo i na veće potrebe za lijekovima na početku (LEDD 370 mg/dan) u usporedbi s onima koji nisu nositelji (LEDD 292 mg/dan) (29).

Medijan težine motoričkih simptoma kod prvog neurološkog pregleda, označen kao MDS-UPDRS III skala, iznosio je 16 što predstavlja blaži motorički deficit. To je najčešće korištena ljestvica ocjenjivanja u PB-u i temelji se na izvješćima kliničara ili pacijenata (30). Rezultati su pokazali da su pacijenti s prisutnom *GBA* mutacijom imali nešto više vrijednosti na MDS-

UPDRS III skali prilikom prvog neurološkog pregleda (Tablica 4.), ali analizom rezultata nije uočena statistički značajna razlika u težini motoričkih simptoma iako se *GBA1*-PB smatra agresivnijim oblikom PB-a jer se općenito manifestira u ranijoj dobi, brže napreduje i prati ga značajnije kognitivno oštećenje (31).

Dopaminergički lijekovi poput levodope smanjuju motoričke simptome PB-a te se obično propisuju ili prilagođavaju na temelju kliničkog pregleda i samoizvještaja pacijenta. Stoga je istraživanje pokrilo i ukupan LEDD prilikom zadnjeg neurološkog pregleda čiji je medijan iznosio nešto manje od 500 mg levodope. Visina LEDD-a kod zadnjeg neurološkog pregleda uspostavila se nešto višom kod pacijenata bez *GBA* mutacije u odnosu na one s prisutnom mutacijom (Tablica 4.), međutim ta razlika nije bila statistički značajna. U istraživanju među kineskom populacijom od 737 pacijenata s PB-om, gdje se njih 79 pokazalo pozitivnima na određenu *GBA* mutaciju, uspostavilo se da razlika u LEDD-u između skupina također nije bila statistički značajna. Međutim, pacijenti s *GBA*-PB-om imali su teže MDS-UPDRS motoričke rezultate u usporedbi s drugom skupinom. Što se tiče nemotoričkih simptoma, nije bilo značajnih razlika u kognitivnom oštećenju, ali su depresija, anksioznost i poremećaji spavanja bili prisutniji u *GBA*-PB skupini (32). Važno je naglasiti kako u ovom istraživanju postoje ograničenja u vidu malog statističkog uzorka ispitanika sa *GBA* mutacijom što ograničava donošenje jasnih zaključaka.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

- učestalost *GBA* mutacije u kohorti bolesnika koji se kontroliraju i liječe na Klinici za neurologiju KBC Osijek iznosi 5,6 % od ukupnog broja bolesnika
- početak bolesti nastupio je ranije kod bolesnika bez *GBA* mutacije u odnosu na pacijente s prisutnom *GBA* mutacijom
- nije uočena značajna razlika u pojavnosti prodromalnih nemotoričkih simptoma (smetnje spavanja, depresija, anosmija i opstipacija) ovisno o prisutnosti *GBA* mutacije
- nije uočena značajna razlika u težini motoričkih simptoma i stadiju bolesti prije početka terapije između skupina bolesnika ovisno o prisutnoj *GBA* mutaciji
- nije uočena značajna razlika u ukupnoj dopaminergičkoj terapiji kod zadnjeg neurološkog pregleda između skupina bolesnika ovisno o prisutnoj *GBA* mutaciji.

7. SAŽETAK

CILJ: Ciljevi istraživanja bili su utvrditi učestalost *GBA* mutacije, ispitati razliku u pojavnosti nemotoričkih simptoma, težini motoričkih simptoma prije početka terapije te ispitati razliku u ukupnoj dopaminergičkoj terapiji kod zadnjeg pregleda između skupina bolesnika ovisno o prisutnoj *GBA* mutaciji.

NACRT STUDIJE: Istraživanje je oblikovano kao presječno s povijesnim podacima.

ISPITANICI I METODE: U istraživanju je sudjelovalo 89 pacijenata oboljelih od Parkinsonove bolesti koji su prethodno testirani na *GBA* mutaciju. Za potrebe istraživanja koristila se medicinska dokumentacija Klinike za neurologiju KBC Osijek.

REZULTATI: Petero pacijenata (5,6 %) bili su heterozigoti za *GBA* mutaciju, a 84 (94,4 %) nisu. Prosječna životna dob ispitanika s prisutnom *GBA* mutacijom pri pojavi prvih motoričkih simptoma iznosila je 63,2 godine, a u ispitanika bez *GBA* mutacije 58,9 godine. Zbog nepotpunih podataka u daljnju statističku obradu uključena su 74 ispitanika, 50 muškaraca (67,6 %) i 24 žene (32,4 %). Nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti nemotoričkih simptoma, težini motoričkih simptoma kod prvog neurološkog pregleda niti u visini LEDD-a kod zadnjeg neurološkog pregleda u ovisnosti o prisutnoj *GBA* mutaciji.

ZAKLJUČAK: Učestalost ispitanika s *GBA* mutacijom iznosi 5,6 %. U ovom radu nije utvrđeno da *GBA* mutacija utječe na raniju pojavnost bolesti, veću učestalost nemotoričkih simptoma, težinu motoričkih simptoma i stadija bolesti niti iznos LEDD-a.

Ključne riječi: beta-glukocerebrozidaza; MDS-UPDRS; nemotorički simptomi; Parkinsonova bolest.

8. SUMMARY

Difference in Parkinson's disease clinical presentation depending on mutation in gene for beta glucocerebrosidase (GBA)

OBJECTIVES: The aims of the study were to determine the frequency of GBA mutation, to examine the difference in the occurrence of non-motor symptoms, the severity of motor symptoms before the start of therapy, and to examine the difference in overall dopaminergic therapy at the last examination between groups of patients depending on the presence of the GBA mutation.

STUDY DESIGN: The research is designed as cross-sectional with historical data.

SUBJECTS AND METHODS: 89 patients with Parkinson's disease who were previously tested for GBA mutation participated in the study. For the purposes of the research, the medical documentation of the KBC Osijek Neurology Clinic was used.

RESULTS: Five patients (5.6 %) were heterozygous for the GBA mutation, and 84 (94.4 %) were not. The average life age of subjects with a present GBA mutation at the onset of the first motor symptoms was 63.2 years, and in subjects without a GBA mutation 58.9 years. Due to incomplete data, 74 subjects, 50 men (67.6 %) and 24 women (32.4 %) were included in further statistical processing. No statistically significant difference was observed in the frequency of non-motor symptoms, the severity of motor symptoms at the first neurological examination, nor in the LEDD at the last neurological examination depending on the presence of the GBA mutation.

CONCLUSION: The frequency of subjects with GBA mutation is 5.6 %. In this paper, it was not determined that the GBA mutation affects the earlier occurrence of the disease, the higher frequency of non-motor symptoms, the severity of motor symptoms and the stage of the disease, or the amount of LEDD.

Key words: beta-glucocerebrosidase; non-motor symptoms; MDS-UPDRS; Parkinson's disease.

9. REFERENCE

1. Schapira AH. Etiology of Parkinson's disease. *Neurology*. 2006;66(10 Suppl 4):S10-S23.
2. Zafar S, Yaddanapudi SS. Parkinson disease [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2023. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470193/>.
3. Schapira AH. Etiology of Parkinson's disease. *Neurologic Clinics*. 2009;27(3):583-603.
4. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med*. veljača 2020;36(1):1-12.
5. Tomić S. Parkinsonova bolest: priručnik za bolesnike. 1. izd. Osijek: Buđenje – Udruga bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti; 2016.
6. Colcher A, Simuni T. Clinical manifestations of Parkinson' disease. *Medical Clinics of North America*. 1999;83(2):327-347.
7. Parkinson's UK. Types of Parkinson's. Submitted as of March 2024. Dostupno na adresi:<https://www.parkinsons.org.uk/information-and-support/types-parkinsons>. Datum pristupa: 9.6.2024.
8. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021;397(10291):2284-2303.
9. Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiology of Disease*. 2020;134:104700.
10. Bidesi NSR, Vang Andersen I, Windhorst AD, Shalgunov V, Herth MM. The role of neuroimaging in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*. 2021;159(4):660-689.
11. Church FC. Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*. 2021;11(4):612.
12. Paccosi E, Proietti-De-Santis L. Parkinson's Disease: From Genetics and Epigenetics to Treatment, a miRNA-Based Strategy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9547.
13. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, i sur. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(2):441.
14. Nagral A. Gaucher Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2014;4:37-50.
15. Smith L, Schapira AHV. GBA Variants and Parkinson Disease: Mechanisms and Treatments. *Cells*. 2022;11(8):126

16. Fais M, Dore A, Galioto M, Galleri G, Crosio C, Iaccarino C. Parkinson's Disease-Related Genes and Lipid Alteration. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7630.
17. Gabbert C, Schaake S, Lüth T, Much C, Klein C, Aasly JO i sur. GBA1 in Parkinson's disease: variant detection and pathogenicity scoring matters. *BMC Genomics.* 2023;24:322.
18. Toft M, Pielsticker L, Ross OA, Aasly JO, Farrer MJ. Glucocerebrosidase gene mutations and Parkinson disease in the norwegian population. *Neurology.* 2006;66(3):415-7.
19. Szlepák T, Kossev AP, Csabán D, Illés A, Udvari S, Balicza P i sur. GBA-associated Parkinson's disease in Hungary: clinical features and genetic insights. *Neurol Sci.* 2024;45(6):2671-2679.
20. Devigili G, Straccia G, Cereda E, Garavaglia B, Fedeli A, Elia AE i sur. Unraveling Autonomic Dysfunction in GBA-Related Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2023;10(11):1620-1638.
21. Vieira SRL, Schapira AHV. Glucocerebrosidase mutations and Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2022;129(9):1105-1117.
22. Aharon-Peretz J, Badarny S, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson disease: phenotype-genotype correlation. *Neurology.* 2005;65:1460-1461.
23. Perez-Lloret S, Chevalier G, Bordet S, Barbar H, Capani F, Udovin L i sur. The Genetic Basis of Probable REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease. *Brain Sci.* 2023;13(8):1146.
24. Zuzuárregui JRP, During EH. Sleep Issues in Parkinson's Disease and Their Management. *Neurotherapeutics.* 2020;17(4):1480-1494.
25. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacol.* 2020;45(1):121-128.
26. Cong S, Xiang C, Zhang S, Zhang T, Wang H, Cong S. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2022;141:104749.
27. DeBroff J, Omer N, Cohen B, Giladi N, Kestenbaum M, Shirvan JC i sur. The Influence of GBA and LRRK2 on Mood Disorders in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2023; 10(4):606-616.
28. Sheng MZ, Fang TC, Chen YH, Chang MH, Yang CP, Lin CH. Is either anosmia or constipation associated with cognitive dysfunction in Parkinson's disease? *PLoS One.* 2021;16(6):e0252451.

29. Malek N, Weil RS, Bresner C, Lawton MA, Grosset KA, Tan M i sur. Features of *GBA*-associated Parkinson's disease at presentation in the UK Tracking Parkinson's study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2018;89:702-709. Dostupno na adresi: <https://jnnp.bmj.com/content/89/7/702>. Datum pristupa: 27.8.2024.
30. Regnault A, Boroojerdi B, Meunier J, Bani M, Morel T, Cano S. Does the MDS-UPDRS provide the precision to assess progression in early Parkinson's disease? Learnings from the Parkinson's progression marker initiative cohort. *J Neurol*. 2019;266(8):1927-1936.
31. Abeliovich A, Hefti F, Sevigny J. Gene Therapy for Parkinson's Disease Associated with GBA1 Mutations. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(Suppl 2):1-6.
32. Ren J, Zhang R, Pan C, Xu J, Sun H, Hua P i sur. Prevalence and genotype–phenotype correlations of GBA-related Parkinson disease in a large Chinese cohort. *Eur J Neurol*. 2022;29(4):1017-1024.

10. ŽIVOTOPIS

Opći podaci:

Tara Klepo

Medicinski fakultet Osijek

Mjesto i datum rođenja: Osijek, 28. 9. 1999.

Adresa:

Vatroslava Doneganija 4b, 31400 Đakovo

Mob. Tel: 0994483439

Email: taraklepo2@gmail.com

Obrazovanje:

Osnovna škola „Vladimir Nazor“, Đakovo (2006. – 2014.)

Gimnazija A. G. Matoša, Đakovo (2014. – 2018.)

Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek,
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku (2018. – 2024.)