



AMBULATORIO MALATTIA DI PARKINSON E ALTRI PARKINSONISMI CODICE DI ESENZIONE:

038

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina



Strada di Fiume 447 – 34129 Trieste
www.asugi.sanita.fvg.it

Definizione dei Parkinsonismi

I Parkinsonismi sono un gruppo eterogeneo di malattie neurologiche, caratterizzate da una sindrome clinica che comprende i seguenti sintomi cardine: bradicinesia (o lentezza nell'esecuzione dei movimenti), rigidità muscolare, tremore ed instabilità posturale. Dal punto di vista eziologico si dividono in: **parkinsonismi primitivi e secondari**. Tra le forme primitive la più nota e diffusa è la **malattia di Parkinson (MP)** che è una patologia degenerativa del SNC con andamento lentamente progressivo. Altre forme primitive sono i **parkinsonismi atipici** che sono molto più rari e caratterizzati da un'evoluzione più rapida dei sintomi con rapido accumulo di disabilità. I **parkinsonismi secondari** sono caratterizzati da: forme indotte dall'utilizzo cronico di farmaci bloccanti i recettori dopaminergici (parkinsonismo iatrogeno), da danno vascolare cerebrale acuto o cronico (parkinsonismo vascolare), da altre lesioni cerebrali (tumoriali, neoplastiche o infettive), da idrocefalo normoteso o da tossine (avvelenamento da monossido di carbonio o manganese).

Epidemiologia della Malattia di Parkinson

La MP rappresenta oggi la seconda più comune patologia neurodegenerativa del sistema nervoso centrale (SNC). E' leggermente più frequente nella popolazione maschile ed insorge tipicamente dopo i 50 anni anche se in una percentuale di casi (fino al 10%), l'esordio si ha in età giovanile. L'incidenza in Italia è compresa tra 8 e 18 nuovi casi l'anno su 100000 e cresce con l'età, raggiungendo valori più elevati tra i 70 e 79 anni. La prevalenza è di 230 su 100.000 ma sale a 1,5% nella popolazione ultra sessantacinquenne e a 4% negli ultra ottantacinquenni. Oggi i malati di Parkinson sono circa 5 milioni nel mondo e si prevede che entro il 2030 tale numero raddoppierà a causa del crescente invecchiamento della popolazione generale. La prevalenza della malattia nella provincia di Trieste è di 350/100.000 abitanti. Il tasso di mortalità è molto basso, pari a 2-6 casi/100000 anno. E' una malattia cronica che determina una minima riduzione dell'aspettativa di vita ma generalmente ha un impatto negativo sulla qualità di vita.

Eziopatogenesi della Malattia di Parkinson

La causa della MP è a tutt'oggi sconosciuta ma sembra essere frutto di una complessa interazione tra fattori genetici (polimorfismi di alcuni geni) ed ambientali (presenza di tossine ambientali non ancora del tutto identificate), costituendo un modello di malattia multifattoriale; il 15-20% dei malati di Parkinson hanno una storia familiare positiva. Si distingue una forma idiopatica, sporadica, nettamente prevalente ed una ereditaria (**Parkinsonismi genetici**), che costituisce appena il 3% dei casi nella quale è presente una trasmissione monogenica. La forma ereditaria si manifesta in età più giovane rispetto alla forma sporadica con un'età d'esordio media attorno ai 40 anni.

La malattia è caratterizzata, dal punto di vista neuropatologico, dalla degenerazione selettiva dei neuroni dopaminergici della via nigro-striatale. La morte di questi neuroni conduce alla perdita di concentrazione della dopamina a livello dello striato, importante nucleo che fa parte dei circuiti cortico-sottocorticali che regolano la pianificazione, la sequenziazione ed il controllo dell'attività motoria. Tuttavia, nella MP non c'è un interessamento esclusivo della via nigro-striatale ma coesiste anche una degenerazione di altre strutture cerebrali a livello dei nuclei della base, del tronco encefalico, di alcune aree corticali e del sistema nervoso autonomo che sembra essere coinvolta nella genesi dei sintomi non motori della patologia. La degenerazione di questi strutture non dopaminergiche rende ragione della comparsa dei cosiddetti sintomi non-motori della malattia.

Manifestazione clinica della Malattia di Parkinson

La malattia è caratterizzata dalla coesistenza dei sintomi motori classici comuni a tutte le sindromi parkinsoniane (tremore, bradicinesia, rigidità, instabilità posturale) e di sintomi non-motori. L'esordio clinico è caratterizzato dalla presenza di sintomi motori in genere confinati ad un unico arto (superiore o inferiore) o a entrambi gli arti dello stesso emisoma; in seguito, con l'evolvere della malattia, questi diffondono alla parte controlaterale mantenendo spesso un'asimmetria durante l'intero decorso di malattia.

- Il tremore è presente nel 70% dei pazienti, si manifesta a riposo con una frequenza di 4-6 Hz e coinvolge generalmente la mano (tipico movimento “a contar monete”), il piede o la mandibola. Il tremore si riduce in genere con il movimento volontario e scompare nel sonno.

-La bradicinesia è letteralmente definita come “lentezza dei movimenti” ed è il sintomo più importante, dal momento che la sua presenza è indispensabile per la diagnosi clinica di parkinsonismo. Si manifesta in una varietà di modi: ritardo nell’inizio dei movimenti (acinesia), rallentamento dei movimenti volontari (bradicinesia), diminuzione dell’ampiezza dei movimenti volontari (ipocinesia), rapida esauribilità dei movimenti ripetitivi, difficoltà nell’eseguire azioni sequenziali, incapacità di eseguire azioni simultanee, ridotta destrezza manuale, riduzione dei movimenti automatici ed associati.

-La rigidità è causata da un aumento involontario del tono muscolare che interessa tutti i gruppi muscolari e si manifesta come una resistenza costante durante la mobilitazione passiva dell’arto colpito. E’ spesso accompagnata dal fenomeno della troclea o ruota dentata che consiste nella percezione di piccoli cedimenti ritmici dell’ipertonìa muscolare durante la flessione e l’estensione passiva di un segmento corporeo.

-L’instabilità posturale si manifesta più tardivamente nel corso della malattia ed è uno dei sintomi maggiormente invalidanti perché scarsamente responsivo alla terapia dopaminergica. Accanto a questo, esistono altri disturbi della marcia nei pazienti con la MP che contribuiscono in maniera importante alla perdita di autonomia e sono spesso causa di cadute: perdita dei movimenti sincinetici degli arti superiori (spesso presente all’esordio della malattia), alterazioni posturali caratterizzate da deviazione del tronco in avanti (camptocormia) o lateralmente (sindrome di Pisa), freezing (improvvisa difficoltà ad iniziare o a proseguire la marcia con sensazione di piedi incollati sul pavimento), festinazione (marcia a piccoli passi con proiezione del tronco in avanti e difficoltà ad arrestare il cammino).

Accanto ai questi sintomi tradizionali, noti fin dalla prime descrizioni della malattia, negli ultimi due decenni si è iniziato a porre attenzione su una serie di sintomi non motori e non dopaminergici che sono molto frequenti nei pazienti con MP. Alcuni di essi (iposmia, disturbi del comportamento del sonno REM, stipsi, depressione) possono precedere anche di molti anni l'esordio della malattia, altri invece sono più comuni nella fase avanzata e possono risultare notevolmente disabilitanti. I disturbi del sonno sono molto comuni, caratterizzati da insonnia, sindrome delle gambe senza riposo, ipersonnia diurna e parasonnie; tra queste ultime la più frequente è la REM behavoiur disorder (RBD) caratterizzata dalla mancata inibizione del tono muscolare durante la fase REM del sonno con conseguente tendenza da parte dei pazienti a compiere movimenti inconsulti e talvolta violenti nel sonno, come se "vivessero i propri sogni". Anche i disturbi disautonomici, caratterizzati da ipotensione ortostatica, alterazioni della sudorazione, scialorrea, disturbi gastrointestinali e genito-urinari, sono molto frequenti soprattutto nella fasi avanzate di malattia. Infine vanno segnalati disturbi cognitivi (deficit di vario grado fino alla demenza conclamata), e psichiatrici (depressione, ansia, apatia, disturbi comportamentali, allucinazioni).

Diagnosi

La diagnosi di MP è tipicamente clinica e si basa sull'identificazione, mediante valutazione neurologica, di una sindrome parkinsoniana, definita dalla presenza di bradicinesia più uno fra gli altri due sintomi cardine (tremore o rigidità). Una volta che la sindrome parkinsoniana è stata identificata è necessario distinguere se si tratta di una MP idiopatica o di un'altra forma di parkinsonismo. Esistono dei criteri clinici (recentemente revisionati) che fungono da supporto per la diagnosi di MP e prevedono: l'esordio asimmetrico dei sintomi, la presenza di tremore a riposo, l'assenza di disautonomia e cadute precoci, l'assenza di anamnesi positiva per assunzione di farmaci bloccanti i recettori dopaminergici (antipsicotici tipici, antiemetici ad azione antidopaminergica centrale...), la risposta favorevole alla levodopa. Dal punto di vista strumentale, esistono degli esami di medicina nucleare (PET e SPECT) che, utilizzando traccianti (FDOPA o DATSCAN) in grado di

evidenziare in vivo la funzionalità dei neuroni dopaminergici, possono essere di supporto nella diagnosi. Tuttavia il ricorso a questa tipologia di indagini, molto costosa, va riservata ai casi dubbi: diagnosi differenziale tra MP idiopatica, forme di tremore isolate e parkinsonismo iatrogeno. Il ricorso agli esami strumentali di neuroimaging strutturale (TC capo o RM encefalo) può essere utile invece nella diagnosi differenziale tra MP e forme di parkinsonismo vascolare o parkinsonismi atipici.

Manifestazione clinica dei parkinsonismi atipici:

I parkinsonismi atipici si distinguono clinicamente dalla MP per una maggior severità dei sintomi con evoluzione più rapida e presenza fin dall'esordio di altri segni neurologici (red flags) come: disturbi dell'articolazione della parola, alterazioni della motilità oculare, disturbi della marcia con instabilità posturale e cadute, rigidità assiale o disautonomia; altre caratteristiche importanti sono l'assenza di tremore a riposo e la scarsa risposta terapeutica alla levodopa. La presenza all'esordio di ipotensione ortostatica, disfunzioni genito-urinarie o segni cerebellari è tipica dell'atrofia multisistemica (MSA). La paralisi sopranucleare progressiva (PSP) è caratterizzata da rigidità assiale con iperestensione del collo e del tronco, frequenti cadute e deficit della motilità oculare sul piano verticale. Un parkinsonismo atipico asimmetrico associato a sintomi corticali quali miocloni, aprassia e fenomeno dell'arto alieno, caratterizza invece la degenerazione cortico basale (DCB). Infine c'è la demenza a corpi di Lewy diffusi (DLB) che si caratterizza per la comparsa, quasi contemporanea, di parkinsonismo responsivo alla levodopa e deterioramento cognitivo caratterizzato da importanti fluttuazioni giornaliere e fenomeni allucinatori.

Terapia della Malattia di Parkinson:

La MP ha un decorso variabile, nella maggioranza dei casi l'evoluzione è lenta e progressiva tuttavia la perdita di cellule dopaminergiche nella Substantia Nigra è un processo inarrestabile e non esiste al momento un farmaco che abbia dimostrato una sicura efficacia nel modificare l'evoluzione della malattia. Esistono tuttavia diversi farmaci in grado di migliorare in modo

significativo i sintomi di malattia e la qualità di vita. Queste molecole, con vari meccanismi d'azione, sono in grado di potenziare la trasmissione dopaminergica a livello striatale.

La strategia maggiormente efficace, utilizzata da più di 40 anni, si basa sul ripristino dei livelli di dopamina con la somministrazione di un suo precursore, la Levodopa (L-dopa). La L-dopa viene trasformata nel neurotrasmettitore attivo ad opera dell'enzima dopa-decarbossilasi che è diffuso in tutto l'organismo. Per ridurre al minimo l'effetto periferico della dopamina e concentrarlo a livello del SNC, la L-dopa viene somministrata per os in una formulazione che prevede l'associazione di un inibitore periferico dell'enzima dopa-decarbossilasi: Carbidopa (Sinemet) o Benserazide (Madopar). Questa combinazione permette di ridurre considerevolmente le dosi giornaliere del farmaco e gli effetti collaterali associati alla stimolazione dopaminergica periferica. La L-dopa è il farmaco maggiormente utilizzato nella terapia della MP perché è quello con maggior efficacia e minore incidenza di effetti collaterali. Il controllo dei sintomi che in questo modo si ottiene, permette un buon recupero funzionale e un miglioramento della qualità di vita ma i risultati si mantengono per un periodo limitato e, dopo alcuni anni, si manifestano complicazioni a lungo termine. Uno dei problemi principali di questo farmaco è caratterizzato dalla breve emivita e dalla conseguente necessità di somministrarlo in dosi frazionate più volte al giorno (da 3 a 6 volte in media). Si ritiene che la somministrazione pulsata di questo farmaco stia alla base delle cosiddette complicanze da lungo termine della terapia con levodopa che compaiono nell'80% dei pazienti dopo circa cinque anni di terapia. Queste complicanze sono caratterizzate dalle fluttuazioni della risposta terapeutica e dalla comparsa di discinesie.

Una strategia più recente si basa sull'utilizzo di farmaci capaci di stimolare i recettori dopaminergici post-sinaptici i cosiddetti Dopaminoagonisti. Negli anni sono stati introdotti in commercio diverse molecole, alcune delle quali non vengono più utilizzate a causa di effetti collaterali potenzialmente gravi. Di fatto oggi, la classe dei dopaminoagonisti comprende 3 farmaci: il Pramipexolo (Mirapexin), il Ropinirolo (Requip) e la Rotigotina (Neupro). I primi due vengono somministrati per via orale mentre l'ultimo è in formulazione trans dermica. Si utilizzano sia in monoterapia all'inizio della

malattia, sia in associazione alla l-dopa. Rispetto a quest'ultima, questi farmaci, grazie alle formulazioni a rilascio prolungato, vengono dati in monosomministrazione favorendo una stimolazione dopaminergica più costante durante la giornata. In questo modo si cerca di ridurre l'incidenza delle complicanze l-dopa indotte.

Un'altra classe di farmaci utilizzata è quella degli inibitori enzimatici diretti contro due classi di enzimi che degradano la dopamina, aumentandone così la concentrazione a livello striatale: gli inibitori delle monoaminoossidasi (I-MAO) che comprendono la Selegilina (Jumex), la Rasagilina (Azilect e Aidex) e la Safinamide (Xadago) e gli inibitori delle cateto-o-metil-transferasi (I-COMT) che comprendono l'Entacapone (Comtam) ed il Tolcapone (Tasmar). Mentre gli inibitori delle MAO sono indicati anche nelle fasi iniziali della malattia anche in virtù di un possibile effetto neuroprotettivo ipotizzato da alcuni studi in vitro e in vivo, gli inibitori delle COMT sono riservati alla fase di malattia più avanzata quando subentrano le prime fluttuazioni motorie. Esiste oggi in commercio un farmaco che prevede l'associazione di l-dopa, Carbidopa ed Entacapone (Stalevo).

Indipendentemente dai farmaci che si utilizzano, la storia della malattia è caratterizzata da una prima fase di risposta soddisfacente (luna di miele terapeutica), che può durare un numero variabile di anni (da 2 a 10), dopo i quali l'effetto terapeutico si riduce e compaiono le complicanze motorie (fluttuazioni motorie, discinesie) e non motorie (disturbi psichici, cognitivi, disautonomici, sensitivi), talora difficilmente controllabili. Le complicanze motorie includono: le fluttuazioni motorie, caratterizzate dall'alternanza di periodi (ore/minuti) di buona risposta alla l-dopa (fase on), a periodi di risposta ridotta o inefficace (fase off) e la presenza di movimenti involontari, distinguibili in discinesie e distonie.

In alcuni pazienti ben selezionati, nei quali il controllo dei sintomi con la terapia farmacologica non è adeguato per l'eccessiva presenza di fluttuazioni e discinesie, si fa ricorso alle strategie terapeutiche avanzate che sono trattamenti invasivi in grado di migliorare in maniera significativa la qualità di vita. Ci sono 3 opzioni terapeutiche attualmente utilizzate: la terapia

chirurgica mediante impianto cerebrale profondo di stimolatori elettrici (Deep Brain Stimulation-DBS), l'infusione sottocutanea continua di Apomorfina (potente dopaminoagonista) tramite pompa di infusione e l'infusione intraduodenale di un gel del farmaco (Duodopa) mediante un catetere direttamente inserito tramite gastrostomia percutanea endoscopica nel duodeno e connesso ad una pompa portatile.

1.8.3 Terapia Riabilitativa:

La fisiochinesiterapia è attualmente considerata un approccio non-farmacologico di notevole importanza nel trattamento della MP, in particolare per quel che riguarda i sintomi non dopamino-responsivi (freezing della marcia, instabilità, disturbi posturali).

Essa mira a mantenere schemi corretti di movimento al fine di rallentare la progressione della patologia e di garantire, anche con il coinvolgimento del caregiver, una migliore qualità della vita. Gli obiettivi d'intervento sono specifici per i diversi stadi della malattia e richiedono specifiche modalità di intervento.



Strada di Fiume 447 – 34129 Trieste
www.asugi.sanita.fvg.it

Redatto Comunicazione, Relazioni esterne aziendali, Ufficio stampa, URP
ASUGI su testo fornito dalla dott.ssa Lucia Antonutti e dal dott. Mauro
Catalan della Struttura Complessa Clinica Neurologica
Telefono: 040 - 399 4908

Revisione 00 – giugno 2020