



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Morbo di Parkinson
Data 26 febbraio 2006 alle 20:31:00
Autore R. Rossi

IL MORBO DI PARKINSON

Rossi:

Il morbo di Parkinson è un disordine neurologico progressivo caratterizzato da tremore a riposo, bradicinesia, rigidità e disturbi posturali in cui la principale alterazione anatomica cerebrale è la degenerazione dei neuroni dopaminergici del nucleo nigrostriato, con perdita dei neuroni pigmentati nella sostanza nigra. In realtà sono alterati molti altri sistemi di neurotrasmettitori catecolaminergici. La causa è sconosciuta. Alcuni ipotizzano che sia in gioco la produzione in quantità eccessive di una proteina tossica, altri puntano l'attenzione su possibili fattori genetici. Infatti la malattia è sporadica ma recentemente sono stati segnalati casi ad impronta genetica e sono stati isolati loci genici responsabili di queste forme rare.

Ressa:

Brutta bestia il Parkinson vero, un po' meglio i parkinsonismi secondari.
Quanto è frequente la malattia?

Rossi:

La prevalenza varia con l'età. A 60-65 anni viene riferita una prevalenza attorno a 0,6%, dopo gli 80 anni la percentuale sale al 3,5%. In Italia si stima che vi siano 1,5 – 2,5 casi ogni 1000 abitanti. Io sono in perfetta media avendo attualmente tre pazienti affetti dalla malattia in stadio avanzato.
Per quanto riguarda l'età si calcola che circa il 90% dei malati abbia più di 60 anni.

Ressa:

Vi sono fattori di rischio? Rossi:

Se hai un parente di primo grado affetto da Parkinson il tuo rischio di andar incontro alla malattia raddoppia. Come ho già detto sono state descritte delle forme familiari precoci (coinvolto un gene sul cromosoma 6).

Ressa:

Su cosa si basa la diagnosi?

Rossi:

La diagnosi si basa essenzialmente sulla clinica. Il sintomo più noto con cui la malattia può esordire è il tremore che è presente all'inizio in due malati su tre e generalmente localizzato ad una estremità, peggiora con stress, freddo, emozioni.

Si tratta di un tremore a riposo e ciò permette di differenziarlo dal più comune tremore essenziale che invece è di tipo posturale. Inoltre il tremore essenziale è bilaterale mentre quello del morbo di Parkinson è, almeno inizialmente, monolaterale, localizzato ad un arto superiore o inferiore.

Ressa:

Differenze fondamentali che indirizzano sulla diagnosi, tranquillizzando i parenti che spesso riferiscono di aver notato un tremore sospetto. Rossi:

Comunque per la differenziazione dei vari tipi di tremore rimando al capitolo sull'esame obiettivo neurologico.

L'altro sintomo comune e che preoccupa i pazienti è la bradicinesia: i malati mostrano un rallentamento che si fa col tempo sempre più pronunciato nei movimenti del vivere quotidiano come vestirsi, camminare, alzarsi dalla sedia.

Osservare come il paziente si alza dalla poltrona può essere molto utile al medico: il soggetto può richiedere parecchio tempo ad effettuare il movimento o addirittura può ripiombare a sedere a metà del movimento stesso.

Col progredire della malattia l'andatura diviene sempre più caratteristica: a piccoli passi e col busto piegato in avanti tanto che l'ammalato pare sempre sul punto di cadere. La rigidità della muscolatura ai movimenti passivi è un altro sintomo importante: quando il medico tenta di estendere il braccio flessso del paziente il movimento avviene a scatti (segno della troclea dentata o del tubo di piombo). Al contrario la rigidità da lesione del primo motoneurone (per esempio negli esiti di un ictus) è diversa, si deve prima vincere una certa resistenza, poi il braccio cede improvvisamente (segno del coltellino a serramanico).

Con l'andare del tempo, la facies diviene sempre più amimica con la bocca che rimane aperta e l'ammiccamento sempre meno frequente, la parola difficoltosa e nelle fasi avanzate il paziente parla bofonchiando e diventa impossibile comprendere quanto dice. Il decorso della malattia è lento ma progressivo e può costringere alla pressoché completa immobilità con scomparsa del tremore. Sono frequenti disturbi depressivi e del comportamento come agitazione psicomotoria e allucinazioni mentre un quadro di tipo demenziale colpisce circa la metà dei malati. Possono essere presenti anche disturbi del sonno (insonnia, inversione del ritmo sonno-veglia) e disturbi della deglutizione (disfagia, scialorrea). Ressa:

Sottolineo il fatto che i disturbi del sonno e quelli psichici possono manifestarsi all'esordio e rendere molto difficile la diagnosi.

Ricordo anche che la TRIADE sintomatologica tremore, bradicinesia e rigidità non è presente sempre e invariabilmente, per cui vediamo parkinsoniani gravi sul versante bradicinesia e rigidità che non hanno il minimo tremore. In questi casi può riuscire difficile convincere i congiunti che il loro caro è affetto dal morbo perché essi lo associano invariabilmente al



tremore. Sfortunatamente sono le forme senza tremore ad avere, di solito, la prognosi peggiore.

Rossi:

La diagnosi dunque è clinica. A questa molti aggiungono, come criterio ex-juvantibus, la risposta alla levodopa che è praticamente presente in tutti i malati di Parkinson ma può essere presente anche nei parkinsonismi secondari.

La diagnosi differenziale all'inizio si pone soprattutto con il tremore intenzionale e quello posturale. Il tremore è, infatti, il motivo per cui più frequentemente viene richiesta una consulenza neurologica e che più spaventa il paziente e i familiari inducendoli a ritenere che questo sia il primo segno della malattia. Però il tremore intenzionale e quello posturale hanno caratteristiche diverse e non comportano alterazioni dell'andatura, rigidità e amimia.

Più difficile può essere la differenziazione del Parkinson dai parkinsonismi secondari, di cui ricordiamo quello vascolare causato da lesioni di tipo ischemico, che talora passano clinicamente inosservate. Il parkinsonismo vascolare si presenta di solito nelle prime fasi con interessamento della parte inferiore del corpo, andatura di tipo paraplegico (il paziente cammina con le gambe irrigidite tanto che gli autori anglosassoni parlano di andatura "gelata"), presenza di pianto o riso spastico (sindrome pseudobulbare) e risposta modesta alla levodopa. In alcuni casi il paziente ha una storia di TIA o ricoveri per ictus.

Ressa:

E' una forma frequente, a volte la risposta alla levodopa è discreta. Rossi:

Da ricordare anche le sindrome parkinsoniane da farmaci: antipsicotici e antidepressivi, antivertiginosi, flunarizina e cinnarizina, metoclopramide, nimodipina, alfametildopa sono tutti farmaci che possono dare disturbi di tipo extrapiramidale.

Difficoltà diagnostica possono creare anche i casi di anziani con modesto rallentamento motorio e sintomi che ricordano un poco quelli del Parkinson (marcia dell'anziano caratterizzata da un'andatura a piccoli passi), specialmente se si associano disturbi cognitivi.

Ressa:

Parliamo del decorso.

Rossi:

L'evoluzione clinica può essere suddivisa in tre stadi: nel primo il paziente risponde in genere bene al trattamento e la malattia non interferisce con le normali attività quotidiane; successivamente compaiono sintomi che comunque sono suscettibili di miglioramento con l'adeguamento posologico o l'aggiunta di nuovi farmaci; infine, dopo un periodo di tempo variabile fino a 10 anni la terapia diventa sempre meno efficace fino a che il paziente perde completamente l'autonomia. Secondo alcuni studi comunque la levodopa sarebbe in grado di rallentare, peraltro in maniera modesta, la progressione della malattia, in ragione dei dosaggi utilizzati (The Parkinson Study Group. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. N Engl J Med 2004 Dec 9; 351:2498-2508). Ressa:

Proprio per questi motivi alcuni esperti consigliano di "risparmiare" nelle prime fasi la levodopa e stimolarne semplicemente la produzione residua, in questo modo si guadagna qualche anno di efficacia terapeutica

Rossi:

La terapia di solito viene impostata dallo specialista.

I farmaci usati sono la levodopa (associata alla carbidopa, un inibitore enzimatico della dopa-decarbossilasi che permette al farmaco di agire a livello cerebrale senza essere degradato subito a dopamina), i dopaminoagonisti, a loro volta suddivisi in ergolinici (bromocriptina, lisuride, pergolide, cabergolina), non ergolinici (apomorfina, ropinirolo, pramipexolo), e inibitori enzimatici (selegilina), gli anticolinergici (trisifenidile, biperidene, orfenadrina), gli inibitori della catecol-O-metiltrasferasi periferica o COMT (tolcapone ed entacapone) e l'amantadina. La rivastigmina sembra portare un beneficio, comunque assai modesto, nelle forme non avanzate di demenza associata al Parkinson a scapito di un aumento degli effetti collaterali come nausea, vomito e tremori. (Emre M et al. Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease. N Engl J Med 2004 Dec 9; 351:2509-2518).

N Engl J Med 2004 Dec 9; 351:2509-2518).

Nel marzo 2007 la pergolide è stata ritirata dal commercio per i possibili effetti collaterali (valvulopatie cardiache).

La scelta del farmaco o dei farmaci nelle fasi iniziali dipende da un serie di fattori come la gravità, l'età, gli effetti collaterali, ecc. ed è opportuno sia effettuata da medici specializzati nel trattamento di questa malattia perché richiede grande esperienza e competenza per minimizzare e ritardare la comparsa delle complicanze tardive della terapia come fluttuazioni e discinesie. La gestione della terapia e l'adeguamento della stessa alla evoluzione della malattia diventa progressivamente sempre più difficile e complessa perché con gli anni compare una risposta ridotta ai farmaci cui si associano i sintomi da trattamento cronico con L-dopa tra cui vanno ricordati i seguenti:

1. Wearing-off: la levodopa perde di efficacia in termini di tempo, vale a dire che passa sempre meno tempo dall'ultima assunzione prima che compaiono i sintomi della malattia
2. On-off: la risposta al farmaco diventa del tutto irregolare e si instaurano fluttuazioni motorie: a periodi di scarsa risposta al farmaco (off) si alternano periodo di efficacia (on) ma l'andamento è del tutto imprevedibile
3. Freezing: si assiste ad un vero e proprio arresto motorio, il movimento diventa come "congelato", di solito il fenomeno riguarda la marcia (il paziente sembra non riuscire a sollevare i piedi da terra)
4. Discinesie: compaiono movimenti involontari degli arti o del tronco

Stucchi:

A questo proposito, è dimostrato che alcune regole alimentari possono contribuire a rallentare l'evoluzione della malattia e a migliorare gli effetti della terapia farmacologica. Rossi:

Loris, non dirmi che la dieta è utile anche nel Parkinson!

Stucchi:

Invece te lo dico. E' possibile, infatti, con semplici accorgimenti qualitativi rendere la Levodopa più disponibile e stabile,



almeno in certi momenti della giornata, quelli che più interessano al paziente.

Il pasto, e ancor di più la sua composizione, può interferire sia con l'assorbimento intestinale della Levodopa che con il suo passaggio attraverso la barriera emato-encefalica.

Come per tutti gli aminoacidi, questi passaggi sono possibili solo con un meccanismo di trasporto attivo e l'utilizzo di particolari carriers specifici per ogni classe di aminoacidi. Tale meccanismo è di tipo competitivo. Si può comprendere, in tale modo, come un pasto ricco di proteine possa rallentare, anche di molto, l'assorbimento della Levodopa, con tutto quello che ne consegue. Limitare le proteine secondo la dose raccomandata (0,8 g x Kg di peso corporeo ideale) migliora certamente la motilità dei pazienti in terapia con Levodopa. Se le proteine sono concentrate soprattutto nel pasto serale, invece che distribuite durante tutta la giornata, il beneficio sarà anche maggiore, almeno di giorno. Decidere quali di questi due metodi seguire dipenderà dalla gravità della malattia e dalle abitudini del paziente. Per coloro che hanno modeste fluttuazioni, una dieta che distribuisca le proteine equamente durante il giorno, ridurrà la possibilità di alti livelli ematici di aminoacidi e aumenterà la motilità. Per chi ha invece fluttuazioni più importanti, una dieta che preveda un consumo di proteine solo a cena consentirà una risposta molto più efficace durante l'attività diurna. Lo svantaggio, in questo caso, sarà quello di avere un rischio maggiore di blocchi serali. Ressa:

Potresti farci un esempio di dieta in modo da aver sottomano uno schema semplice da proporre ai pazienti?

Stucchi:

Certamente! Uno schema come quello riportato sotto mi pare facile da applicare:

Colazione

Tè, caffè o tisane a piacere

Fette biscottate, pane, cracker, con l'aggiunta di miele o marmellata.

Pranzo

Frutta fresca

Pasta, riso, orzo, farro conditi in modo semplice, per esempio con sugo di pomodoro o poco olio (evitare o limitare la grattugiata di parmigiano).

Verdure a piacere tranne i legumi per il loro elevato contenuto proteico.

Indicati anche i piatti unici, cereali e verdure, per esempio pasta o riso con zucchine, peperoni, cavolfiore, broccoletti e così mangiando.

Cena

Frutta fresca

Un piatto proteico:

-Carne, 1-2 volte/settimana

-Pesce, 1-3 volte/settimana

-Formaggio, 1 volta/settimana

-Uova, 1 volta/settimana

-Salumi, 1 volta/settimana

Verdure fresche, crude o cotte, pane

Il piatto proteico può essere sostituito anche dall'associazione di cereali e legumi che, insieme, forniscono un adeguato e complementare

apporto proteico (pasta e ceci, riso e piselli, pasta e fagioli...) Ressa:

Dobbiamo consigliare degli orari particolari di somministrazione della levodopa?

Stucchi:

Per un assorbimento ottimale, la Levodopa andrebbe assunta 20-30 minuti prima del pasto.

Rossi:

Non avevo dubbi sul fatto che Loris non si sarebbe smentito e avrebbe enfatizzato il ruolo della dieta, argomento sul quale, debbo ammettere, ho le mie lacune.

Oltre alla terapia medica i pazienti con morbo di Parkinson possono trarre beneficio, almeno parziale e temporaneo, da un programma riabilitativo e fisioterapico. Nelle fasi iniziali, quando il paziente è ancora autonomo, va raccomandato esercizio fisico quotidiano per migliorare il tono e l'elasticità muscolare e una passeggiata di almeno mezz'ora.

Nelle fasi avanzate la riabilitazione dovrebbe essere effettuata da personale specializzato nella terapia del Parkinson. Tuttavia questo si scontra con la cronica insufficienza delle strutture pubbliche per cui questi malati quasi sempre non possono usufruire dell'aiuto di fisioterapisti e di tecnici qualificati.

Due parole infine sulle tecniche neurochirurgiche, per ora limitate a pochi centri, ma che in futuro potrebbero dimostrarsi una alternativa. Ricordiamo la stimolazione cerebrale profonda che consiste nell'impianto di stimolatori per via stereotassica nel talamo e nei nuclei della base e il trapianto di cellule della sostanza nigra embrionali o di derivazione animale. Queste tecniche hanno risvegliato grande interesse e il futuro ci dirà se possono essere una via percorribile. Ressa:

Dobbiamo dire chiaramente però che la malattia di Parkinson attualmente è incurabile.

Rossi:

In effetti il trattamento può al massimo ridurre i sintomi nelle forme iniziali e in qualche modo rallentare la progressione della disabilità e migliorare la qualità di vita ma non riesce quasi mai a portare al controllo completo della malattia. E' dubbio inoltre che il trattamento possa ridurre la mortalità. Ricordo a tal proposito che il Parkinson è associato ad un aumento della mortalità, rispetto alla popolazione generale, di circa 2-3 volte.

Ressa:



Ma quali sono gli interventi che si sono dimostrati più efficaci, almeno sulla base della letteratura?

Rossi:

Diventa difficile passare in rassegna tutti gli studi esistenti sui vari trattamenti.

Può essere utile il giudizio sulle varie opzioni dato da Clinical Evidence, che come al solito ci viene sempre in aiuto:

1) Malattia iniziale

Utile la L-dopa ad azione immediata associata a un inibitore della decarbossilasi periferica

L-dopa a rilascio modificato non è più utile dell'equivalente a rilascio immediato

Per altri farmaci (dopamino-agonisti con/senza L-dopa, selegilina) il rapporto rischi/benefici è critico

2) Malattia con complicanze motorie da L-dopa

L'aggiunta di un COMT inibitore o di un dopamino-agonista alla L-dopa probabilmente porta a rischi che si bilanciano con i benefici

3) Chirurgia

Per la pallidotomia i rischi e i benefici sono probabilmente simili, mentre non è nota l'efficacia di altri interventi (stimolazione profonda del pallido e del nucleo subtalamico, talamotomia e subthalamotomia, stimolazione profonda del talamo).

Ressa:

La riabilitazione?

Rossi:

Non è possibile, sulla base della letteratura, determinare l'utilità della fisioterapia e della terapia occupazionale.

Ressa:

Mah, secondo la mia esperienza la riabilitazione fisiatrica può essere di qualche beneficio nelle fasi iniziali e intermedie per favorire la motilità del malato.

Rossi:

Forse, per ora non si possono trarre conclusioni.

Ressa:

Nelle fasi finali della malattia ci si presenta il povero paziente su una sedia a rotelle o allettato, con scolo di saliva quasi permanente, controllo degli sfinteri molto precario, turbe viscerali, sindrome depressiva di grado severo oltre ai sintomi principali della malattia. Il triste epilogo di una malattia spietata.