

Che cos'è la malattia di Parkinson?

La malattia di Parkinson è una malattia degenerativa, pertanto cronica e progressiva, descritta per la prima volta nel 1817 dal medico inglese James Parkinson come "paralisi agitante". Essa colpisce il sistema nervoso, coinvolgendo principalmente una zona profonda del cervello denominata *sostanza nera* (o *substantia nigra*). A livello di questo nucleo cellulare, viene normalmente prodotta una sostanza chimica che trasmette messaggi (*neurotrasmettitore*) ad altre zone del cervello, principalmente al *nucleo striato* (dove sono presenti i recettori, cioè le stazioni di arrivo). Il neurotrasmettitore in questione, la *dopamina*, è responsabile, in questo contesto, dell'attivazione di un circuito che controlla il movimento. La neurodegenerazione comunque si estende anche a sistemi neurofisiologici a trasmissione non dopaminergica (acetilcolina, noradrenalina, serotonina, glutammato, adenosina etc).

Come si manifesta ?

I principali sintomi della malattia si manifestano nel soggetto quando la perdita dei neuroni dopaminergici raggiunge almeno il 50 % e sono rappresentati da **disturbi del movimento (segni e sintomi motori)**. Fra questi, il **tremore a riposo**, la **rigidità** e la **lentezza dei movimenti (bradicinesia)** costituiscono, per il medico che fa diagnosi, la *triade sintomatologica classica*. Altri sintomi, definiti "secondari", sono meno specifici e non determinanti per la diagnosi. Nonostante la rilevanza del quadro motorio nella definizione della sindrome clinica e nell'evoluzione di malattia, nell'ultimo decennio si è compreso che *la malattia di Parkinson non è semplicemente una patologia neurodegenerativa che coinvolge il movimento, bensì una malattia multisistemica* che presenta un insieme di **segni e sintomi non motori** di vario genere che interferiscono ugualmente ed in modo notevole sulla qualità di vita di questi pazienti.

Nell'ambito dei *segni classici*, contrariamente a quanto comunemente si crede, il caratteristico tremore a riposo è un sintomo iniziale presente soltanto nella metà dei casi, non è indispensabile per la diagnosi, infatti non tutti i malati di Parkinson sperimentano tremore nella loro storia e, d'altra parte, non tutti i tremori identificano una malattia di Parkinson.

Fra i *segni "secondari"* della malattia ricordiamo: i **disturbi del cammino** (velocità, ritmo e lunghezza del passo), la **postura curva** -*camptocormia*-, la **riduzione dei movimenti di accompagnamento delle braccia**, le alterazioni della **parola e della voce (flebile e monotona)** e dell'espressione del **viso (più fisso e meno espressivo)**, la riduzione di calibro della scrittura-*micrografia*-, la difficoltà a girarsi nel letto o ad alzarsi da una sedia, i disturbi della deglutizione, la fatica.

Fra i *segni motori della fase avanzata*, particolarmente insidiosa è l'**instabilità posturale**, un segno talvolta sottovalutato. Questa risponde poco al trattamento medico ed è causa talvolta di cadute accidentali traumatiche, con conseguente aumento del rischio di fratture, vista anche l'età spesso avanzata dei malati. **Difficoltà di avvio della marcia**, **freezing** (come un congelamento delle gambe) e **festinazione** (il paziente piega il busto in avanti e tende ad accelerare il passo come se inseguisse il proprio baricentro) rappresentano altri segni motori della fase avanzata.

I *sintomi non motori* ad oggi identificati, possono essere raggruppati in **disturbi neuropsichici** (disturbi d'ansia, dell'umore, psicotici; disturbi cognitivi; disturbi del controllo degli impulsi), **disturbi del sonno** (insonnia, sonnolenza diurna, minzioni frequenti, sogni particolarmente realistici-durante il sonno i pazienti possono parlare e gesticolare-, sindrome delle gambe senza riposo, difficoltà nel cambiare posizione nel letto), **disautonomie** (ipotensione ortostatica, stipsi, incontinenza e disfunzione erettile), **disturbi sensitivi** (dolore, parestesie, disturbi dell'olfatto).

Come viene curata oggi?

Nonostante la crescente disponibilità di farmaci specifici, efficaci sui sintomi ("sintomatici"), rimane aperta, ad oggi, la questione relativa all'epoca ideale di inizio del trattamento e mancano agenti sicuramente in grado di influenzare favorevolmente la storia naturale di malattia (neuroprotezione).

Il trattamento sintomatico rimane in gran parte incentrato sul ripristino più fisiologico possibile dei livelli di dopamina intracerebrali. Fra farmaci più comunemente impiegati troviamo la levodopa, i dopaminoagonisti, gli inibitori enzimatici, gli anticolinergici. *La levodopa rimane il farmaco antiparkinsoniano di riferimento sia per efficacia che per tollerabilità.*

La *l-dopa* è infatti il farmaco più efficace sui sintomi, ma più spesso associato alla comparsa di fluttuazioni motorie nella progressione della malattia; l'impiego precoce dei dopaminoagonisti, meno efficaci sui sintomi motori rispetto alla l-dopa, consente un relativo "risparmio" dell'utilizzo di quest'ultima, allontanando nel tempo la comparsa delle suddette fluttuazioni (sindrome da trattamento a lungo termine con l-dopa). La l-dopa è disponibile in formulazioni *standard* -Madopar, Sinemet-, *solubili* -Sirio, Madopar dispersibile, e *a rilascio controllato* - Sinemet CR, Madopar HBS-. I *dopaminoagonisti* di prima scelta al momento sono rappresentati da pramipexolo (Mirapexin), ropinirolo (Requip) e rotigotina (Neupro). Fra gli *inibitori enzimatici*, rientrano gli *inibitori delle MAO-B* (selegilina-Jumex- e rasagilina-Azilect-) e gli *inibitori delle COMT* (entacapone -Stalevo- e

tolcapone –Tasmar-), questi aumentano l'effetto della dopamina riducendone la degradazione.

L'età rappresenta un fattore chiave nell'impostazione dello schema di trattamento dopaminergico nella pratica clinica, dato il diverso profilo degli effetti collaterali: maggior rischio di fluttuazioni motorie l-dopa correlate nei più giovani, maggior incidenza degli effetti collaterali più tipici dei dopaminoagonisti nei soggetti in età più avanzata.

Esistono poi farmaci che sono stati più spesso utilizzati in passato fra cui gli anticolinergici (Akineton, Artane, Sormodren, Tremaril etc) che si sono dimostrati utili soprattutto sul controllo del tremore e sulla rigidità. Sono però controindicati in condizioni come ad esempio il glaucoma, l'ipertrofia prostatica, i disturbi del ritmo cardiaco, i deficit cognitivi.

I risultati degli studi recenti incoraggerebbero a pensare, secondo alcuni autori, che la precedente tendenza di rimandare l'inizio della terapia fino alla comparsa di sintomi che compromettono la funzionalità del paziente dovrebbe essere abbandonata. Ad oggi, in assenza di agenti in grado di modificare l'evoluzione di malattia, i farmaci sintomatici di cui disponiamo potrebbero comunque incidere sull'evoluzione della stessa, per esempio andando a supportare quei meccanismi di compenso che sono già attivi negli anni che precedono l'inizio dei sintomi (la degenerazione neuronale inizia circa 6 anni prima), e che potrebbero avere dei risvolti dannosi (stress ossidativo ed eccitotossicità) teoricamente tali da favorire ulteriormente la progressione della malattia

Nell'ambito del pensiero scientifico si fa sempre più strada il concetto di personalizzare il trattamento farmacologico in base alle esigenze individuali ed alla risposta clinica.

Il concetto di *stimolazione dopaminergica continua*, cui viene data sempre maggior importanza, diventa fondamentale nella progressione della malattia quando il trattamento classico non è più sufficiente a garantire il compenso dei sintomi motori: è a questo livello che si collocano *trattamenti della fase avanzata*, quali : 1) la stimolazione cerebrale profonda, 2) la somministrazione intradigiunale continua di duodopa, 3) l'infusione continua di apomorfina sotto cute. Il beneficio, documentato, di questi trattamenti, ormai praticati da diversi anni, dipende da una opportuna selezione dei pazienti.

Quali saranno le terapie del futuro?

In attesa di agenti neuroprotettivi, la ricerca farmacologica prosegue anche sul versante della trasmissione non dopaminergica (inibizione rilascio del glutammato, antagonisti dei recettori dell'adenosina...etc), ed anche verso l'identificazione di nuovi agenti antidiscinetici.

Si iniziano ad accumulare, infine, studi che provano l'utilità di particolari approcci farmacologici nell'ambito del trattamento di certi sintomi non motori che fanno parte della malattia (per esempio sonnolenza diurna, fatica, stipsi, disfunzione erettile etc).

Quando è utile l'intervento neurochirurgico?

L'indicazione chirurgica trova spazio nei casi in cui la miglior terapia medica risulta non sufficiente a controllare i sintomi motori, e sono comparse, dopo anni di trattamento con L-dopa, fluttuazioni motorie, distonie e discinesie ("sindrome da trattamento a lungo termine con L-dopa").

La tecnica inizialmente si basava sulla realizzazione di lesioni a livello di alcune strutture cerebrali profonde (talamo e globo pallido) deputate al controllo motorio ed implicate nella sintomatologia clinica. Più recentemente è stata introdotta una metodica chirurgica di stimolazione, che si avvale del posizionamento di elettrodi in profondità nel cervello, a livello di strutture quali il nucleo subtalamico o il globo pallido interno. Il piccolo campo elettrico prodotto da questi elettrodi, alimentato da una batteria posizionata sotto cute (generalmente sotto la clavicola), va a modulare l'attività delle strutture bersaglio. Si realizza così la stimolazione cerebrale profonda (deep brain stimulation-DBS-), il cui effetto è reversibile spegnendo lo stimolatore.

Il trattamento chirurgico si è dimostrato efficace a lungo termine, soprattutto sui sintomi levodopa-responsivi, come documentato oggi da studi clinici che hanno osservato i pazienti fino a 10 anni dopo l'intervento, consentendo spesso una riduzione del trattamento farmacologico come anche delle discinesie. Comunque non ci sono prove che la DBS possa rallentare la progressione della malattia.

I limiti sono rappresentati principalmente da alcune caratteristiche cliniche della malattia, dalle condizioni generali del paziente e da un limite d'età, ad oggi non ancora fissato in modo assoluto. E' proprio attraverso la attenta selezione dei pazienti e la stretta collaborazione neurologo-neurochirurgo, che i candidati possono essere condotti ad un percorso caratterizzato da un profilo rischio-beneficio favorevole.

Quali possibilità ci sono con le cellule staminali ?

Dopo gli sporadici successi ottenuti negli anni '90 dall'impianto intrastriatale di cellule (dopaminergiche) provenienti da tessuto nervoso mesencefalico umano embrionale o fetale, non confermati nell'ambito di successivi studi controllati (2003), risultano in corso approfondimenti in merito agli aspetti tecnici, i quali potrebbero avere importanza cruciale. Gli approcci terapeutici basati sull'impianto di cellule sostitutive destano oggi particolare interesse alla luce dei recenti avanzamenti nell'ambito dell'impiego di cellule staminali, eventualmente anche autologhe (cioè derivanti dal midollo osseo o altri tessuti

del pazienti stessi), quali possibili fonti di neuroni dopaminergici. Fra gli effetti avversi ancora da affrontare, la comparsa di movimenti involontari, problematiche relative all'attecchimento cellulare ed alla possibile insorgenza di tumori.

Gli approcci sostitutivi, oltre che cellulari potrebbero essere genici, oppure basati sull'impiego di fattori neurotrofici. Alternative, teoriche, alle tecniche chirurgiche, sono rappresentate dalla somministrazione cellulare endovenosa o intraliquorale, da tecniche di terapia genica e da vettori virali.

Cosa sono i parkinsonismi?

Tra le malattie che, in alcuni casi, specie all'esordio, si confondono con la malattia di Parkinson vi sono alcune patologie definite genericamente parkinsonismi. Queste presentano un quadro sindromico molto simile e si differenziano soprattutto per alcuni aspetti clinici quali una scarsa risposta alla terapia con L-dopa, una compromissione precoce della motilità oculare, una localizzazione iniziale prevalentemente assiale, un'alterazioni della postura e della deambulazione, un'interessamento del sistema neurovegetativo (ipotensione ortostatica, disturbi minzionali...) o una precoce insorgenza di disturbi cognitivi. Queste patologie acquistano nomi differenti quali Paralisi Sopranucleare Progressiva, Atrofia Multisistemica, Degenerazione Corticobasale, Demenza a Corpy di Lewy; hanno in genere un'andamento ingravescente ed una prognosi più severa rispetto alla Malattia di Parkinson perché rispondono solo in parte e spesso per brevi periodi alla terapia specifica per il Parkinson. L'approccio specialistico consente la prevenzione e la gestione delle principali complicanze e sintomi non motori correlati.

Esistono poi altre condizioni definite parkinsonismi secondari che invece riconoscono cause accertabili quali l'impiego di particolari farmaci, compromissione cerebrovascolare, lesioni espansive cerebrali, encefaliti, idrocefalo normoteso ed altre.