

## LA DIAGNOSI PRECOCE E I PROGRESSI TERAPEUTICI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

**Francesco Fattapposta \***

### DIAGNOSI PRECOCE

La malattia di Parkinson è una malattia neurodegenerativa caratterizzata dalla presenza di severa deplezione dei neuroni dopaminergici della pars compacta della sostanza nera mesencefalica e dalla presenza di aggregati proteici di alfa sinucleina, detti corpi di Lewy, nei neuroni residui. Colpisce nel mondo circa 6 milioni di persone, con un'età media di esordio tra i 55 e i 60 anni, facendo registrare una prevalenza dell'1% nella popolazione oltre i 60 anni e del 4% oltre gli 80 anni. Nei prossimi decenni tali valori sembrano destinati a raddoppiare per via della tendenza all'invecchiamento della popolazione, configurandosi in tal modo un rilevante problema di salute pubblica. La diagnosi precoce di questa malattia e la gestione delle sue complicanze rappresentano importanti sfide per la neurologia clinica e sperimentale, e in tali ambiti considerevoli sono stati i progressi compiuti negli ultimi tempi.

Il processo patogenetico della malattia di Parkinson produce la compromissione di diversi nuclei del SNC, determinando così l'insorgenza di numerosi segni e sintomi; Braak e colleghi hanno proposto la fortunata ipotesi secondo cui tale diffusa neurodegenerazione non occorra in maniera casuale ma segua un ordine ben preciso. Il processo patogenetico si articolerebbe in 6 stadi successivi, con esordio della neurodegenerazione a livello dei nuclei del midollo allungato in tempi molto precoci, fino a una decina di anni prima della comparsa dei primi sintomi motori. Successivamente il danno progredisce in senso caudo-craniale coinvolgendo i nuclei pontini, la sostanza nera e i nuclei mesencefalici, quindi il diencefalo ed infine la corteccia cerebrale (Braak, 2003).

In accordo con il modello di Braak è ormai acclarato che esistano sintomi che possono anticipare, persino di anni, la tipica sindrome motoria parkinsoniana diagnosticata secondo i criteri della UK Brain Bank. Alcuni Autori hanno pensato di racchiudere questi sintomi in un'entità clinica che consenta di identificare gli individui a rischio di sviluppare la malattia di Parkinson, la cosiddetta PARS (Parkinson at risk syndrome). Essa si articolerebbe in quattro fasi successive: a) prefisiologica, in presenza esclusivamente delle mutazioni genetiche associate alla malattia con elevata penetranza; b) preclinica, con presenza di anomalie all'imaging ma in assenza di sintomi motori o non motori rilevabili; c) premotoria, con presenza dei soli sintomi non motori; infine, d) prediagnostica, con presenza di alcuni sintomi motori, non ancora però sufficienti a soddisfare i criteri diagnostici (Chahine, 2016).

Questa intuizione delinea dunque la possibilità di individuare pazienti a rischio di sviluppare la malattia conclamata. Ciò consentirebbe di realizzare studi clinici volti ad indagare agenti terapeutici neuroprotettivi, capaci di modificare il decorso della malattia. Attualmente la diagnosi di PARS non è perseguibile in maniera attendibile, salvo rare eccezioni, ma risultano in tal senso promettenti numerosi test afferenti a quattro principali ambiti: clinico, genetico, laboratoristico e strumentale.

Sul piano clinico si possono individuare una fase premotoria ed una fase prediagnostica. Alla prima appartengono esclusivamente sintomi non motori quali la disfunzione olfattiva, il disturbo del comportamento del sonno REM (Rem sleep Behaviour Disorder o RBD), la depressione e la stipsi, e più tardivamente apatia, fatica, dolore e diplopia. La fase prediagnostica prevede invece sfumati sintomi motori quali la riduzione dell'ammiccamento, l'ipomimia, i disturbi della scrittura e dell'eloquio, l'ipopendolarismo, oltre ai sintomi non motori già comparsi.

In ambito genetico risultano assai promettenti vari polimorfismi, individuati a livello di numerosi geni, tra cui quello della alfa sinucleina, che aumenterebbero la suscettibilità a questa malattia.

In ambito laboratoristico è sempre attiva la sfida nella ricerca di test predittivi di malattia e in tal senso risultati incoraggianti sembra provengano dall'impiego come marker di DJ-1 e di specifiche forme di alfa sinucleina.

Infine in campo strumentale assai promettente e sviluppata è la diagnostica funzionale con traccianti radiomarcanti, in particolare quella adibita allo studio dei terminali presinaptici nigrostriatali, come la PET con 18F-FDOPA e la SPECT con 123I-beta-CIT e 123I-FP-CIT, nonché allo studio dell'innervazione simpatica del muscolo cardiaco mediante 123I-MIBG (Chahine, 2011).

### PROGRESSI TERAPEUTICI

La L-Dopa è il trattamento più efficace per la malattia di Parkinson e da quando è stata introdotta ha drasticamente modificato la storia naturale della malattia. Poiché la terapia protratta con L-Dopa potrebbe portare all'insorgenza di complicanze motorie, sono stati sviluppati, e sono oggi disponibili, altri farmaci efficaci sui sintomi motori, che consentono un "risparmio" di L-Dopa.

In breve, tradizionalmente, l'approccio terapeutico alla malattia di Parkinson è stato impostato secondo le diverse fasi di malattia.

Nella fase iniziale di malattia può essere ottenuto un buon controllo sintomatico con gli anticolinergici, i dopamino-agonisti (DA) e l'amantadina. I primi (biperidene, orfenadina, trisifenidile), efficaci soprattutto sul tremore, sono oggi tuttavia meno utilizzati per i loro effetti collaterali soprattutto nell'anziano; i DA, come ropinirolo, pramipexolo e apomorfina, sono i farmaci più efficaci dopo la L-Dopa e sono inoltre provvisti di minore tendenza ad indurre discinesie. Essi producono più facilmente sonnolenza e nell'anziano confusione e allucinazioni, nonché, talvolta, disturbi nel controllo degli impulsi; l'amantadina, utilizzata per il suo esteso spettro farmacodinamico, si è dimostrata discretamente efficace sui sintomi parkinsoniani ed è inoltre vantaggiosa per la sua breve latenza d'azione.

*(\*) Si ringrazia per la collaborazione Andrea Maffucci*

Malgrado queste valide opzioni, col progredire della malattia diviene infine necessario iniziare il trattamento con levodopa.

Nella fase intermedia, alla comparsa di complicanze motorie, possono essere integrati nella terapia gli inibitori della COMT, tolcapone ed entacapone, che estendono l'emivita plasmatica della levodopa, allungandone la durata di ogni dose, senza aumentarne la concentrazione plasmatica di picco. Anche gli inibitori della MAO, come selegilina e rasagilina, inibitori irreversibili della MAO B, sono utilizzabili in associazione alla levodopa. Una valida risorsa in questa fase è infine rappresentata dalla formulazione a lento rilascio di levodopa, che produce livelli plasmatici più costanti e privi di inopportuni rialzi e garantisce una maggiore durata d'azione, nonché dalla levodopa in formulazione orodispersibile, utile in special modo per i pazienti **CON disfagia**.

Nelle fasi più avanzate della malattia il quadro clinico diventa largamente resistente a qualsiasi schema o rimodulazione della terapia orale, e si deve ricorrere pertanto, ove possibile, alla somministrazione continua di apomorfina mediante pompa di infusione sottocutanea o altrimenti, quando indicato, al trattamento neurochirurgico mediante Deep Brain Stimulation (DBS), consistente nell'impianto di elettrodi che stimolano specifici nuclei encefalici riorganizzando in maniera funzionale l'attività dei circuiti alterati dal processo patologico di malattia.

Recentemente sono stati compiuti rilevanti progressi nel trattamento della malattia di Parkinson, e lo scenario terapeutico si è andato rapidamente modificando.

In fase intermedia oggi disponiamo di formulazioni a rilascio prolungato di DA, specificamente di pramipexolo e ropinirolo così come di rotigotina, un DA introdotto di recente e disponibile in formulazione transdermica. Tali farmaci sono utili nel fornire una buona copertura sintomatica, scongiurando al contempo il rischio di effetti avversi. Ci sono poi gli esteri della levodopa, come la melevodopa (metilestere), che per la maggiore solubilità garantiscono un più rapido assorbimento del farmaco, risultando particolarmente utili in caso di ritardata comparsa dell'effetto terapeutico della dose di levodopa; tale fenomeno è noto come "delayed on" ed è dovuto al ritardato svuotamento gastrico tipico della malattia.

È stato inoltre da poco immesso sul mercato un nuovo iMAO, safinamide (primo inibitore reversibile della MAO B), farmaco dotato di azione dopaminergica ed antilutammatergica. Esso ha indicazione al trattamento della malattia di Parkinson allo stadio moderato-severo con presenza di fluttuazioni, in aggiunta alla terapia stabile con levodopa ed è utilizzabile da solo o in combinazione con altri farmaci. Ha dimostrato di aumentare la durata dell'"on" giornaliero senza indurre discinesie (Blair, 2017). Infine è oggi disponibile anche un nuovo iCOMT, opicapone, che condivide con gli altri farmaci di questa classe il meccanismo d'azione e la principale indicazione, ossia come add-on di prima linea alla terapia con levodopa in presenza di fluttuazioni di fine dose. Possiede il vantaggio di richiedere una sola somministrazione giornaliera in virtù della lunga emivita e risulta meno epatotossico del tolcapone e più efficace dell'entacapone (Fabbri, 2018).

In fase tardiva è da poco possibile ricorrere, previo confezionamento di gastrostomia per via endoscopica e posizionamento di sondino a livello digiunale, all'infusione intestinale continua mediante pompa portatile di levodopa in gel; questo trattamento si aggiunge agli altri due, già menzionati, aventi indicazione specifica per la riduzione delle fluttuazioni e delle discinesie incoercibili tipiche di questa fase.

È soprattutto però nell'ambito del trattamento dei sintomi non motori che si sono registrati i maggiori avanzamenti; il quadro non motorio ultimamente ha assorbito gran parte dell'attenzione e degli sforzi di clinici e studiosi in virtù dell'unanime riconoscimento di quanto significativo sia l'impatto sulla qualità della vita dei pazienti. Tra i sintomi neuropsichiatrici, il declino cognitivo e la demenza, tipici dello stadio avanzato della malattia, caratterizzati perlopiù da deficit dell'elaborazione visuospatiale e della funzione mnemonica dichiarativa, dipendenti dall'accumulo di alfa sinucleina nella corteccia parietale e temporale più che da disfunzione dei gangli della base, rispondono alla rivastigmina. Tale farmaco migliora memoria, attenzione, concentrazione e vigilanza riducendo il comportamento erratico e le allucinazioni; non ci sono sufficienti evidenze d'efficacia per gli altri anticolinergici ad azione centrale, quali donepezil e galantamina. Nel caso di lieve compromissione cognitiva, a comparsa precoce, di tipo disesecutivo, ritenuta espressione di alterazione delle connessioni frontostriatali e della via dopaminergica mesocorticale, malgrado siano stati tentati svariati trattamenti, non si è ad oggi ancora giunti ad un approccio terapeutico valido. La depressione risponde al trattamento con SSRI e triciclici, di alcuni dei quali, in presenza di insonnia, se ne può sfruttare l'effetto ipnoinducente, come per l'amitriptilina. Nella gestione del quadro dispercettivo indotto da levodopa gli antipsicotici tradizionalmente utilizzati sono la clozapina, molto efficace ma poco maneggevole, e la quetiapina, con minore evidenza di efficacia ma di assai più sicuro e pratico impiego e pertanto più largamente utilizzata. Più di recente si è aggiunta la pimavanserina, un nuovo antipsicotico atipico con meccanismo d'azione unico, essendo un agonista parziale del recettore 5-HT<sub>2A</sub> con nessuna azione sul recettore D<sub>2</sub> né sugli altri recettori dopaminici, che si è mostrato efficace nel ridurre i sintomi psicotici non solo nella malattia di Parkinson (studio HARMONY), ma anche in altri contesti (Seppi, 2019). L'ansia risponde alle benzodiazepine, mentre per fatica ed apatia non esistono ad oggi trattamenti soddisfacenti. Nell'ambito dei disturbi del sonno, l'eccessiva sonnolenza diurna può beneficiare della terapia con il modafinil, mentre per quanto riguarda i disturbi notturni l'insonnia è trattabile efficacemente con zolpidem, benzodiazepine e quetiapina a basso dosaggio; l'RBD risponde al clonazepam; la sindrome delle gambe senza riposo e i movimenti periodici degli arti possono essere efficacemente trattati con DA. In merito ai disturbi disautonomici l'ipotensione ortostatica è trattata con il fludrocortisone, per la iperreflessia vescicale gli antimuscarinici periferici, come ossibutinina e tolterodina, sono stati oggi sostituiti dal mirabegron, agonista selettivo beta 3-adrenergico, più efficace e con meno effetti collaterali, che è pertanto divenuto di prima scelta per questa condizione. La disfunzione erettile è trattata con sildenafil o altri inibitori della fosfodiesterasi-5, la stipsi è gestita con dieta ricca di fibre e quando necessario con lassativi comuni o con il polietilenglicole, la nausea con l'antagonista dopaminergico ad azione periferica domperidone, ed infine, la scialorrea con antimuscarinici ad azione periferica come la propantelina o sfruttando l'effetto antimuscarinico di altri farmaci utili in questa malattia, come la già citata amitriptilina. Per quanto attiene i sintomi sensoriali e sensitivi, non esiste ad oggi una terapia efficace per le alterazioni visive e olfattive, mentre la gestione del dolore nella malattia di Parkinson ha recentemente visto importanti sviluppi: come regola generale l'approccio al

dolore prevede una preliminare ottimizzazione della terapia dopaminergica, stante la centralità oramai acclarata della dopamina nei circuiti di elaborazione dell'informazione nocicettiva. La rotigotina per via transdermica, la somministrazione continua di apomorfina per via subcutanea e di levodopa intraduodenale, nonché la safinamide hanno mostrato una chiara azione analgesica nella malattia di Parkinson. Tra i farmaci non dopaminergici sono risultati promettenti nel trattamento del dolore cronico la duloxetina (inibitore selettivo della ricaptazione di serotonina e noradrenalina) e l'associazione dell'oppioide ossicodone con naloxone (antagonista oppioide ad azione periferica importante per evitare di aggravare la stipsi) in formulazione a rilascio prolungato (studio PANDA). Infine l'iniezione di tossina botulinica è considerata altamente efficace nel trattare il dolore distonico refrattario all'aggiustamento della terapia dopaminergica (Rukavina, 2019).

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE PER APPROFONDIMENTI IN MERITO A:

##### DIAGNOSI PRECOCE

Chahine LM, Weintraub D, Hawkins KA, Siderowf A, Eberly S, Oakes D, Seibyl J, Stern MB, Marek K, Jennings D; PARS Investigators. Cognition in individuals at risk for Parkinson's: Parkinson associated risk syndrome (PARS) study findings. *Mov Disord*. 2016 Jan; 31(1): 86-94.

##### PROGRESSI TERAPEUTICI

Blair HA, Dhillon S. Safinamide: A Review in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 2017; 31(2): 169-176.

Fabbri M, Ferreira JJ, Lees A et al. Opicapone for the treatment of Parkinson's disease: A review of a new licensed medicine. *Mov Disord*. 2018; 33(10): 1528-1539.

Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019; 34: 180-198.

Rukavina K, Leta V, Sportelli C, Buhidma Y, Duty S, Malcangio M, Ray Chaudhuri K. Pain in Parkinson's disease: new concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2019; 32(4): 579-588.

##### SINTOMI NON MOTORI

---

Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 18(7): 435-450.