

## PARKINSON

### Introduzione

La sindrome di Parkinson (Parkinson's disease, PD) è una patologia a carattere progressivo a carico del SNC.

Nei paesi occidentali l'incidenza è di 200 casi su 100.000 persone (0.2%), con 20 nuovi casi ogni anno su 100.000 persone. L'incidenza maggiore si ha intorno ai 60 anni. Il 10% dei pazienti contrae la malattia prima dei 50 anni.

La sindrome di Parkinson è caratterizzata da alcuni sintomi specifici:

rigidità degli arti e del collo;

tremore, generalmente alle mani;

bradichinesia (lentezza e riduzione dei movimenti);

instabilità posturale (perdita dell'equilibrio);

altri sintomi che si possono presentare: depressione, demenza o stato confusionale, postura scorretta, disfasia, difficoltà di deglutizione, produzioni verbali incoerenti, vertigini, impotenza, costipazione, problemi urologici.

Si parla di Parkinson ideopatico qualora i sintomi dominanti sono rigidità, tremore, lentezza dei movimenti e perdita dell'equilibrio, se il decorso della malattia è lento, e non vi sono cause esterne (uso di MPTP o di farmaci che inducono sintomi parkinsoniani,, altre patologie a sintomatologia parkinsoniana). L'esame autoptico di tali pazienti rivela una perdita di neuroni a livello di substantia nigra e locus ceruleus e la presenza dei cosiddetti corpi di Lewy. La diagnosi certa di Parkinson ideopatico può essere fatta solo in presenza di corpi di Lewy nella substantia nigra e nel locus ceruleus.

Alla perdita neuronale nella substantia nigra corrisponde una diminuzione del livello di dopamina nello striato dei nuclei della base: nucleo caudato e putamen.

Il trattamento principale del Parkinson consiste nella somministrazione di levodopa, che la substantia nigra converte in dopamina. La dopamina non può essere somministrata direttamente poiché non riesce a superare la barriera ematoencefalica. Pazienti con diagnosi di PD ideopatico generalmente rispondono bene alla somministrazione di levodopa, e l'efficacia della somministrazione di levodopa nella remissione dei sintomi costituisce un'importante conferma alla diagnosi di PD ideopatico.

Se il decorso dei sintomi risulta rapido, con la presenza dei sintomi tipici e di altri sintomi, se i sintomi risultano gravi entro i primi 5 anni dalla diagnosi, e se non vi è remissione in seguito alla somministrazione di levodopa, la sindrome viene definita Parkinson Disease Plus (PD+).

PD+ differisce dal Parkinson ideopatico in quanto, pur essendo presente una perdita di cellule nella substantia nigra, i danni cerebrali più importanti occorrono in altre sedi, vi è assenza di corpi di Lewy. I sintomi risultano paragonabili a quelli del Parkinson, ma le cause effettive possono essere ascritte ad altre patologie:

paralisi sopranucleare progressiva;

degenerazione cortico-basilare:

atrofia multisistemica.

Vi sono inoltre delle patologie con caratteristiche simili al Parkinson, la cui causa è nota e che hanno un decorso variabile. Tali patologie vengono definite Sindrome di Parkinson, ed includono demenza multiinfartuale, avvelenamento da manganese, monossido di carbonio o cianuro, Parkinson "pugilistico" causato da traumi (diagnosticato, ad esempio, a Muhammad Ali).

Sintomi parkinsoniani possono essere indotti anche da farmaci, quali tranquillanti, anti-nausea ecc (vedi link a parkinson.it). Tali disordini non sono associati ad una perdita di cellule nervose, e sono soggetti a remissione alla sospensione dell'assunzione del farmaco. L'intossicazione con la tossina MPTP causa, al contrario, un danno irreversibile alla substantia nigra.

## Sintomi e diagnosi

La diagnosi di PD si basa sulla presenza combinata di sintomi quali la rigidità, tremore, lentezza di movimenti e perdita di equilibrio. Il paziente può non essere completamente consapevole dei sintomi, che vengono invece notati dai familiari. Il ricorso a TAC o Risonanza Magnetica risulta utile nella diagnosi differenziale, per escludere altre patologie quali tumori o demenza multiinfartuale. La risonanza magnetica può essere utile per escludere forme di atrofizzazione del tronco encefalico o del cervelletto.

### Sintomi primari

#### Tremore

Il tremore è, generalmente, il più precoce e prominente sintomo del Parkinson, ed è riscontrato in circa il 70% dei pazienti. Pazienti con tremore hanno, generalmente, una prognosi migliore; inizialmente il tremore può coinvolgere un solo lato del corpo e le mani più delle gambe. Il tremore è generalmente presente quando gli arti sono fermi, quando il paziente è seduto, o quando cammina con le mani a penzoloni. Il tremore tende a diminuire o scomparire quando viene effettuato un movimento. In alcuni pazienti il tremore aumenta quando è sollecitato a mantenere una postura (tremore da postura). Occasionalmente il tremore può aumentare durante il movimento (tremore cinetico), o nella scrittura (tremore da scrittura).

#### Rigidità

Pur non essendo, generalmente, il sintomo principale, la rigidità degli arti o del tronco costituisce uno dei 4 sintomi più importanti del Parkinson; nel Parkinson ideopatico è più frequente la rigidità degli arti, nel PD+ del collo e del tronco.

#### Bradicinesia

La bradicinesia è il sintomo che maggiormente interferisce con l'autonomia del paziente. La bradicinesia include lentezza e perdita di movimenti, ritardo nell'inizio del movimento, frequenti arresti, fatica, incapacità di compiere due movimenti contemporaneamente.

#### Instabilità posturale

L'instabilità posturale deriva da un danno al riflesso di equilibrio. Nei pazienti parkinsoniani questo porta ad un aumento del rischio di cadute.

Le difficoltà di deambulazione si esprimono nella combinazione di rigidità delle gambe, bradicinesia e instabilità posturale.

### Sintomi secondari

I sintomi secondari hanno un'incidenza del 50% della popolazione affetta da Parkinson.

#### Sintomi demenziali

Sintomi demenziali, caratterizzati da disorientamento, confusione e perdita di memoria, affliggono il 30% dei pazienti affetti da PD. Tende ad aumentare con l'età e può essere dovuta alla concomitante insorgenza di sindrome di Alzheimer. I sintomi demenziali possono essere aggravati da effetti collaterali del trattamento con farmaci antiparkinson, quali la levodopa, farmaci anticolinergici e amantadine. Fra gli effetti collaterali dei farmaci antiparkinson si annoverano anche stati confusionali caratterizzati da eccitazione e allucinazioni.

#### Depressione

La depressione è frequente nei parkinsoniani, ed ha luogo in più della metà dei pazienti (50,75% di incidenza). La gravità dello stato depressivo può essere tale da richiedere intervento psicoterapeutico o somministrazione di antidepressivi. Le cause della depressione possono essere di tipo reattivo (ovvero dovute allo sconforto per l'insorgere della malattia) o biochimico. Può essere attribuita allo squilibrio biochimico relato al Parkinson soprattutto quando insorge prima dell'apparire dei sintomi, o risulta eccessiva in relazione alla gravità degli stessi.

Disfasia, disartria, perdita dell'espressività del viso

È talora riscontrata una perdita dell'espressività del viso, dovuta a bradicinesia e rigidità dei muscoli buccofacciali.

Sintomi disfasici correlati con Parkinson includono sia una diminuzione della produzione verbale che nella capacità di produrre correttamente le parole, che vengono pronunciate in maniera biascicata. La difficoltà verbale può essere più o meno marcata: la maggior parte dei pazienti soffre di una forma leggera di disfasia, mentre difficoltà gravi si riscontrano solo raramente e piuttosto tardi nel decorso della malattia. La causa del disturbo è data da una combinazione di rigidità e bradicinesia dei muscoli della bocca e della gola.

Altri sintomi comuni sono una tendenza a sbavare, vertigine, fiato corto, problemi urologici, soprattutto in tarda età, costipazione, impotenza, sensazione di caldo o di freddo, crampi, dolori.

Diagnosi autoptica

La diagnosi più importante di Parkinson ideopatico avviene, post-mortem, nel rinvenimento di corpi di Lewy nelle cellule della substantia nigra: nel 75% circa dei pazienti con diagnosi di pd viene rinvenuta, all'autopsia, la presenza di corpi di Lewy. Il fatto che vi siano comunque 25% di pazienti con diagnosi di Parkinson ove non si riscontra la presenza di corpi di Lewy rende tale indicatore fondamentale ma non esclusivo.

Diagnosi precoce

Affinché i primi sintomi di Parkinson appaiano, è necessario che sia danneggiato almeno il 60% delle cellule della substantia nigra e vi sia una diminuzione dell'80% della dopamina dello striatum. Questo lascia supporre che la malattia insorga molto prima della comparsa dei sintomi e relativa diagnosi e che vi sia una consistente percentuale di popolazione che, pur in assenza di sintomi, sta sviluppando il morbo di Parkinson. Tale fatto risulta estremamente importante, in quanto una diagnosi precoce del problema potrebbe indurre un tempestivo trattamento capace di rallentarne significativamente il decorso (selegiline (Eldepryl)).

Cause

La ricerca delle cause del Parkinson si concentra sui motivi della perdita selettiva di cellule nella substantia nigra e nel locus ceruleus. La presenza di pigmento (neuromelanina) in tali nervi costituisce un indizio importante, in quanto il pigmento è dovuto alla dopamina. La perdita del pigmento può essere attribuita alla presenza di una tossina tuttora non riconosciuta, o a un deficit di carattere genetico.

Ipotesi genetica e ipotesi tossica

Il fatto che il morbo di Parkinson, pur presentando sintomi piuttosto specifici, sia stato descritto per la prima volta solo nel 1800 (1817) costituisce un indizio a favore dell'ipotesi tossica che fa risalire la causa ad una sostanza chimica prodotta dall'inquinamento ambientale. Pur non esistendo prove dirette a supporto, tale ipotesi è tuttora presa in considerazione dalla ricerca.

Sotto il profilo epidemiologico sono stati riscontrate delle circostanze interessanti; in primo luogo il Parkinson affligge soprattutto i non fumatori. Questo lascia supporre che la nicotina possa assolvere ad una funzione di protezione delle cellule dei gangli della base. In secondo luogo pare che l'incidenza sia maggiore nelle aree rurali che in quelle urbane.

L'ipotesi ereditaria non pare confermata da studi su gemelli identici: la diagnosi di parkinson in uno dei due gemelli non aumenta la probabilità che l'altro fratello possa contrarre la malattia, quantomeno in forma conclamata. Studi più recenti, che fanno uso della tomografia per emissione di positroni (PET), sembrano però attribuire all'ipotesi genetica un'importanza maggiore.

La scoperta che più ha contribuito all'ipotesi tossica è l'identificazione del farmaco MPTP quale causa di una patologia irreversibile simile al Parkinson. Il ruolo del MPTP

venne alla luce alla fine degli anni 70, quando fu riscontrato che numerosi pazienti che contrassero il Parkinson in giovane età avevano fatto uso di sostanze stupefacenti contenenti MPTP; studi sui primati confermarono l'insorgere di Parkinson in seguito alla somministrazione di tale principio.

Una sintomatologia simile a quella del Parkinson è riscontrata nei pazienti affetti da encefalite virale (sleeping sickness). Il decorso dell'encefalite virale è più lento che nel Parkinson; nella substantia nigra si riscontra una perdita neurale maggiore che nel Parkinson, ma senza corpi di Lewy.

I pugili professionisti, a seguito dei violenti colpi al capo cui sono soggetti, possono sviluppare una sindrome di Parkinson di carattere progressivo.

Incidenza dell'età

L'età media di insorgenza del Parkinson è di 60 anni. L'età costituisce dunque un fattore eziologico importante. Nell'adulto sano la perdita di cellule e pigmento nella substantia nigra è maggiore proprio intorno al sessantesimo anno di età. Poiché il pigmento protegge le cellule contenenti dopamina dagli effetti del MPTP, delle tossine e dei radicali liberi, la perdita di pigmenti può predisporre il cervello delle persone anziane al Parkinson.

Sebbene il calo del livello di dopamina nello striato abbia una distribuzione legata all'età differente da quella della pigmentazione della substantia nigra, può anch'esso contribuire alla predisposizione all'insorgenza del Parkinson.

Un'altro fattore degno di interesse è la crescita della concentrazione di ferro nel cervello. La concentrazione di ferro è praticamente nulla alla nascita, e cresce gradualmente fino ai 30 anni, per rimanere poi stabile fino ai 60. La presenza di ferro è concentrata nella substantia nigra e nel globus pallidus. Dopo i 60 anni la concentrazione di ferro tende nuovamente a crescere, soprattutto nello striatum. Il ferro viene assorbito a livello intestinale e trasportata al cervello da una proteina denominata transferrina. Il ferro viene immagazzinato nella glia, legato ad una proteina denominata ferritina. Finché il ferro è legato risulta innocuo, ma se viene liberato porta alla formazione di radicali liberi. Alcuni studi osservano che il livello di ferro libero è maggiore nelle persone affette da Parkinson, sebbene non sia stato possibile capire se il ferro costituisca una causa o un effetto del Parkinson.