

Parkinson: più di un'unica malattia

Il concetto di «sindrome di Parkinson» è un termine generico che riunisce diverse patologie caratterizzate dai sintomi cardinali rigidità, tremore, bradicinesia e instabilità posturale. La forma più frequente è la «sindrome di Parkinson idiopatica» (malattia di Parkinson), ma esistono anche cosiddette «sindromi di Parkinson sintomatiche» (con una causa ben chiara) e quadri clinici di tipo neurodegenerativo con un diverso modello lesionale, denominati «sindromi di Parkinson atipiche». Una sintesi.

Sono ormai passati quasi 200 anni da quando nel suo *Essay on the Shaking Palsy*, pubblicato nel 1817, il medico inglese James Parkinson descrisse per la prima volta i sintomi della malattia che ora porta il suo nome. Da allora la medicina ha compiuto grandi progressi: tra l'altro, si è capito che non esiste un'unica malattia di Parkinson, bensì varie sindromi molto diverse fra loro, che pur denotando sintomi guida simili sono imputabili a differenti cause, e pertanto vanno anche trattate in maniera specifica.

I concetti

La forma di Parkinson in assoluto più frequente è la «sindrome di Parkinson idiopatica» (SPI, malattia di Parkinson o sindrome di Parkinson primaria). Il termine «idiopatica» significa «che si manifesta senza cause note», e quindi segnala che il fattore scatenante della malattia è sconosciuto.

Accanto alla SPI esistono anche sindromi di Parkinson, invero molto meno frequenti, nelle quali la sintomatologia parkinsoniana è riconducibile a cause chiare, quali ad es. veleni, farmaci, lesioni cerebrali o disturbi circolatori. Queste patologie sono chiamate sindromi di Parkinson «sintomatiche» o «secondarie».

Il terzo gruppo è formato dalle «sindromi di Parkinson atipiche» (anche: Parkinson Plus). Queste malattie colpiscono diversi sistemi del cervello (patologie multisistemiche), dando luogo a molteplici disturbi e decorsi più gravi. In realtà, stando alle scoperte più recenti anche la SPI rientra fra le malattie multisistemiche, però in questo caso il quadro clinico è dominato per parecchi anni dalla morte dei neuroni dopaminergici nella sostanza nera, mentre nelle sindromi di Parkinson

atipiche le alterazioni di altri sistemi diventano manifeste già nelle fasi iniziali.

Parkinson idiopatico

Con il 75-80% dei casi, la SPI è la forma più frequente fra tutte le sindromi di Parkinson. Essa è caratterizzata dai sintomi cardinali tremore, bradicinesia (rallentamento), rigore (rigidità) e instabilità posturale, che di regola all'inizio si manifestano unilateralmente. In aggiunta a ciò, compaiono – in misura individuale – anche disturbi non motori, quali ad es. sintomi sensoriali (dolore) e vegetativi (regolazione della pressione sanguigna e della temperatura, funzione urinaria e sessuale), depressione, iposmia (diminuzione dell'olfatto), bradifrenia (rallentamento dei processi mentali) o demenza.

La causa della malattia è sconosciuta. Si sa però che la caratteristica determinante consiste nella degenerazione dei neuroni deputati alla produzione di dopamina nella sostanza nera, con formazione di aggregati proteici (corpi di Lewy) nei neuroni colpiti. Ecco perché i sintomi della SPI possono essere controllati efficacemente per diversi anni somministrando farmaci dopaminergici che sostituiscono la dopamina mancante nel cervello (levodopa) oppure ne imitano l'azione (dopamino-agonisti).

Parkinson sintomatico

Contrariamente alla SPI, le sindromi sintomatiche (Parkinson secondario) sono imputabili a cause note. A dipendenza della causa, si opera una distinzione fra le seguenti sindromi:

- Parkinson vascolare, provocato da disturbi della circolazione sanguigna nel cervello



- Parkinson causato da un tumore cerebrale
- Parkinson post-traumatico, imputabile a ripetute lesioni del cervello (traumi cerebrali)
- Parkinson tossico, causato da un'intossicazione cronica, ad es. da monossido di carbonio, manganese, piombo, diserbanti
- Parkinson di tipo infiammatorio, scatenato da encefaliti virali
- idrocefalo normoteso, provocato da un disturbo del deflusso del liquido cerebrospinale
- Parkinson psicogeno, originato da problemi psicologici, in assenza di un'alterazione strutturale patologica nel cervello
- Parkinson farmaco-indotto, causato da specifiche sostanze chimiche.

Parkinson farmaco-indotto

Tutte le sostanze chimiche in grado di legarsi agli stessi recettori cerebrali come la dopamina possono (ma non devono!) provocare sintomi parkinsoniani. Il motivo: in realtà c'è abbastanza dopamina, ma poiché quest'ultima non può più fissarsi ai recettori la stimolazione dopaminergica diminuisce, e quindi compaiono sintomi simil-parkinsoniani. In questo caso, i disturbi sono quasi sempre bilaterali, mentre nella SPI sono solitamente asimmetrici! I farmaci suscettibili di indurre sintomi di questo tipo sono soprattutto gli antipsicotici (neurolettici) e i calcio-antagonisti: nei rispettivi foglietti illustrativi, la possibile comparsa di questi effetti collaterali è indicata con espressioni quali «sintomi extrapiramidali» o «sintomi motori extrapiramidali».

Se si manifesta un Parkinson farmaco-indotto, di norma per far sparire completamente i sintomi basta sospendere l'assunzione della sostanza «colpevole», anche se in rari casi ciò può richiedere fino a sei

mesi. Se però la persona colpita da Parkinson farmaco-indotto è già portatrice di una SPI che si trova a uno stadio nel quale i sintomi motori non sono ancora evidenti, è possibile che quest'ultima esordisca anzitempo (smascheramento). La malattia diventa allora clinicamente manifesta ed evolve come una SPI normale. Decorsi di questo genere sono stati riferiti ad es. da pazienti reduci da interventi chirurgici (narcosi con aggiunta di neurolettici).

Sindromi di Parkinson atipiche

A differenza della SPI, che colpisce «soltanto» il sistema dopaminergico, le sindromi di Parkinson atipiche denotano il coinvolgimento precoce di diversi sistemi cerebrali (malattie multisistemiche). Rientrano in questa categoria le seguenti quattro patologie:

- atrofia multisistemica (MSA)
- paralisi sopranucleare progressiva (PSP)
- demenza a corpi di Lewy
- degenerazione corticobasale (DCB).

Atrofia multisistemica (MSA)

L'atrofia multisistemica (MSA) è una malattia degenerativa dell'età adulta causata dalla morte di cellule in diverse regioni cerebrali. Come nella SPI, si assiste alla formazione di aggregati di alfa-sinucleina nei neuroni, motivo per cui questa patologia rientra (proprio come la SPI e la demenza a corpi di Lewy) fra le sinucleinopatie. Dal punto di vista clinico, l'atrofia multisistemica è caratterizzata da una combinazione variabile fra sintomi tipici di una sindrome parkinsoniana (contrariamente alla SPI spesso a presentazione simmetrica!), di una patologia del cervelletto, di un disturbo del sistema →

A volte il fattore scatenante può essere stabilito chiaramente!

Accanto alla sindrome di Parkinson idiopatica (= la cui origine non è chiara) esistono anche forme secondarie che possono essere ricondotte a cause palesi, quali ad es. disturbi circolatori nel cervello, intossicazioni o traumi cerebrali reiterati, come nel caso della leggenda del pugilato Mohammed Ali (nella foto a sinistra durante un match con Joe Frazer nel 1975).



Se già negli stadi iniziali della malattia compaiono cadute, sintomi vegetativi e/o disturbi demenziali bisogna mettere in dubbio la diagnosi di sindrome di Parkinson idiopatica e prendere in considerazione la possibilità che si tratti invece di una sindrome di Parkinson atipica.

nervoso autonomo e/o della via piramidale (la più importante delle vie nervose motorie, che unisce la corteccia cerebrale al midollo spinale).

A dipendenza del quadro sintomatico individuale, si distinguono due forme: se predominano i sintomi parkinsoniani (rigidità, bradicinesia, instabilità posturale, solitamente però nessun tremore), si parla di «MSA-P» (MSA-Parkinson). Se invece prevalgono i segni cerebellari (disturbi dell'equilibrio, deambulazione incerta, disturbi della coordinazione e della parola), si parla di «MSA-C» (dove la C sta per cerebellum = cervelletto).

Frequenza e decorso

Con l'80% di tutti i casi di atrofia multisistemica, in Europa la MSA-P è nettamente più frequente della MSA-C, che è invece diffusa soprattutto in Giappone. A sua volta, con una prevalenza di circa 4,4 casi ogni 100 000 abitanti la MSA è nettamente più rara della SPI, che fa registrare quasi 200 casi ogni 100 000 abitanti. Inoltre la MSA compare essenzialmente tra il 45° e il 59° anno d'età, mentre solo il 4% dei pazienti si ammala prima del 40° o dopo il 70° anno d'età.

La progressione della MSA è drammatica: se nella sindrome di Parkinson idiopatica – grazie ai farmaci dopaminergici – la speranza di vita è pressoché uguale a quella delle persone sane, la MSA comporta la perdita della capacità di camminare entro 3–5 anni, e porta alla morte nello spazio di 8–10 anni.

Causa e sintomi

La causa della morte di cellule in diversi sistemi cerebrali all'origine della MSA è tuttora ignota. Non esistono né indizi di cause ereditarie o infettive, né altri chiari fattori di rischio.

Si sa soltanto che in seguito a una degenerazione della sostanza nera si manifestano, come nella SPI, vari disturbi motori e non motori. Nello stesso tempo, si osserva un'alterazione della funzione del cervelletto, il che provoca atassia cerebellare (mancanza di coordinazione, tremore in caso di movimenti mirati delle estremità, deambulazione incerta, pronuncia indistinta). In aggiunta a ciò, la degenerazione di neuroni simpatici presinaptici nel midollo spinale causa disturbi autonomici, e la ricerca ha scoperto indizi di una concomitante malattia a corpi di Lewy.

All'esordio della malattia, i disturbi cerebellari sono riscontrabili solo nel 5–10% delle persone affette. Nella maggior parte dei casi, il quadro è dominato da sintomi parkinsoniani e/o disturbi autonomici (soprattutto funzione vescicale e sessuale, regolazione della pressione sanguigna, instabilità posturale), che tra l'altro possono precedere di anni i disturbi del movimento. Contrariamente a quanto accade nella SPI, i disturbi della marcia e dell'equilibrio con tendenza alle cadute compaiono precocemente. Anche un marcato disturbo della parola è tipico di questo

quadro clinico. Inoltre, non è rara la comparsa di un antecollis (flessione anteriore del collo) e di un tremore atipicamente irregolare.

Una volta che diventano manifesti, i sintomi neurologici progrediscono rapidamente, e i pazienti sviluppano un quadro misto composto di disturbi autonomici, segni parkinsoniani, atassia cerebellare e segni di una lesione della via piramidale, la cui combinazione ed entità variano notevolmente da un individuo all'altro. Negli stadi più avanzati, i disturbi autonomici sono presenti in quasi tutti i pazienti, la maggior parte dei quali mostra evidenti segni di una sindrome parkinsoniana con bradicinesia, rigidità, disturbi della parola e della deglutizione. Questi ultimi sono sovente gravi, e purtroppo non trattabili farmacologicamente. I deficit cognitivi sono invece rari. La causa più frequente di morte è rappresentata dalle broncopolmoniti conseguenti ai disturbi della deglutizione e all'immobilità generale.

Diagnosi e opzioni terapeutiche

Vista la grande varietà di quadri clinici con cui si presenta la MSA, è difficile distinguerla da altre sindromi parkinsoniane come la sindrome di Parkinson idiopatica SPI, la paralisi sopranucleare progressiva PSP o la degenerazione corticobasale DCB. La diagnosi si fonda su un'anamnesi dettagliata, una visita medica, procedure di diagnostica per immagini (risonanza magnetica) e test della funzione autonómica.

Come la SPI, per adesso la MSA non è guaribile, però se ne possono trattare i sintomi. Poiché sono coinvolti diversi sistemi del cervello, la terapia deve basarsi su un approccio multisistemico. I sintomi parkinsoniani vengono trattati con la L-Dopa, che però – contrariamente a quanto accade nella SPI – è efficace solo nel 30% dei casi. Questo accade poiché la MSA, oltre alla morte dei neuroni dopaminergici della sostanza nera, comporta una degenerazione dello striato e una perdita di recettori dopaminergici, il che impedisce al farmaco dopaminergico di agire.

L'atassia cerebellare è difficilmente controllabile con i farmaci. L'ipotonia ortostatica può invece spesso essere migliorata mediante misure fisiche e farmacologiche (ad es. dieta ricca di sale, posizione rialzata del busto durante la notte, impiego di calze di sostegno, somministrazione di dosi ridotte di cortisone e midodrina). Anche i sintomi urogenitali possono sovente essere trattati efficacemente, purché ci si rivolga a neurourologi esperti.

Paralisi sopranucleare progressiva

La paralisi sopranucleare progressiva (PSP) è una patologia neurodegenerativa progressiva non ereditaria. Anch'essa è caratterizzata dalla morte di neuroni dopaminergici nella sostanza nera, a cui si associa però il coinvolgimento di altre aree cerebrali e di altri neurotrasmettitori. L'aspetto

caratteristico risiede nell'accumulo di proteina tau nei neuroni. Ecco perché la PSP – a differenza della SPI e della MSA – rientra non fra le sinucleinopatie, bensì tra le taupatie (come l'Alzheimer). Il sintomo cardinale più vistoso – oltre all'esordio molto precoce delle cadute (instabilità posturale) – è la progressiva diminuzione dei movimenti oculari volontari (sopranucleari), soprattutto verticali (verso l'alto). Quest'ultima è un sintomo indispensabile ai fini della diagnosi certa, anche se sovente compare solo piuttosto tardi nel decorso.

Frequenza e decorso

Con una prevalenza di 5-6 casi ogni 100 000 abitanti, la PSP è sì più frequente della MSA, però molto più rara della SPI. L'età media di insorgenza della malattia si attesta sui 63 anni, e la durata di sopravvivenza non supera i 5-6 anni.

Causa e sintomi

È noto che ripetuti piccoli ictus (sindrome multifartuale) possono imitare il quadro clinico di una paralisi sopranucleare progressiva (PSP vascolare). Viceversa non è chiaro per quale motivo nella SPS sporadica si verifica la morte di neuroni. All'inizio la PSP è spesso molto simile alla SPI, e quasi sempre i sintomi rispondono bene alla terapia dopaminergica. Tuttavia, la sua efficacia comincia a declinare già dopo un anno. Contrariamente a quanto accade nella SPI, i sintomi sono spesso bilaterali, e i pazienti denotano già presto una tendenza a cadere, spesso all'indietro.

Diagnosi e opzioni terapeutiche

Quella di SPS è tuttora una diagnosi puramente clinica, spesso complicata dal fatto che all'esordio i sintomi sono diffusi e spaziano dalle vertigini persistenti, alla deambulazione incerta, alle cadute, alle difficoltà a leggere, salire le scale e guidare l'auto, all'irritabilità e aggressività, alla svogliatezza, al rallentamento e ai disturbi dell'orientamento.

La PSP non è guaribile: è possibile solo il trattamento dei sintomi. A questo fine si fa ricorso agli stessi farmaci impiegati per la SPI, benché l'efficacia sia sovente insoddisfacente e si esaurisca in buona parte già dopo pochi anni. Ai farmaci si aggiungono la fisioterapia, i provvedimenti volti a prevenire le cadute e la logopedia (disturbi della deglutizione).

Demenza a corpi di Lewy

La demenza a corpi di Lewy è una demenza neurodegenerativa che assomiglia al morbo di Alzheimer e ha cause simili. Ambedue le patologie sono accomunate dal fatto che nel cervello si accumulano – per ragioni ancora sconosciute – aggregati proteici. Nella malattia a corpi di Lewy, queste placche sono però meno numerose che nell'Alzheimer. Inoltre esse sono costituite da aggregati di alfa-sinucleina, mentre nell'Alzheimer sono formate da proteina tau.

Frequenza e decorso

Non esistono cifre esatte in merito alla prevalenza della demenza a corpi di Lewy. Da vari studi neuropatologici emerge però che ne soffre fino al 15% di tutti i pazienti affetti da demenza e che essa colpisce più spesso gli uomini delle donne. Nella maggior parte dei casi, la malattia si manifesta nel settimo decennio di vita. La durata media della malattia ammonta a 5-8 anni.

Causa e sintomi

La causa della demenza a corpi di Lewy è per ora sconosciuta. Diversi studi neuropatologici evidenziano tuttavia che i corpi di Lewy si depositano in neuroni della corteccia, mentre nel caso della SPI essi si accumulano nella sostanza nera. A causa della degenerazione dei neuroni compaiono disturbi progressivi della memoria, che però va persa più lentamente che nell'Alzheimer. Inoltre si manifestano vistose variazioni della vigilanza e dell'attenzione nel corso della giornata, come pure reiterate allucinazioni visive particolarmente vivide. ➔



Non tutte le demenze sono Alzheimer! Se ai sintomi della demenza si associano vistose variazioni della vigilanza e dell'attenzione nel corso della giornata, come pure allucinazioni visive, bisogna pensare a una demenza a corpi di Lewy.

Tipi e suddivisione delle diverse sindromi parkinsoniane

TIPO	SP IDIOPATICA	SP SINTOMATICA	SP ATIPICA
SINONIMI	Malattia di Parkinson Sindrome di Parkinson primaria	Sindrome di Parkinson secondaria	Sindrome Parkinson Plus Malattie multisistemiche
CAUSA E QUADRO CLINICO	Sconosciuta La malattia è (almeno nei primi anni) caratterizzata soprattutto dalla morte dei neuroni dopaminergici nella sostanza nera. A dipendenza dell'intensità individuale dei quattro sintomi cardinali rigidità, acinesia, tremore e instabilità posturale, si distinguono le seguenti forme: • forma acinetico-rigida • forma con tremore prevalente • forma equivalente	Una causa chiaramente definibile provoca sintomi simili a quelli del Parkinson. Sono cause note: • disturbi circolatori nel cervello • tumore cerebrale • lesioni cerebrali (traumi cerebrali) • intossicazioni • malattie infiammatorie del cervello (encefaliti) • idrocefalo normoteso • farmaci • disturbi psicogeni	Si tratta di malattie del cervello che coinvolgono diversi sistemi. Sono note le seguenti patologie: • atrofia multisistemica (MSA, rientrante fra le sinucleinopatie) • paralisi sopranucleare progressiva (PSP, rientrante fra le taupatie) • demenza a corpi di Lewy, rientrante fra le sinucleinopatie • degenerazione corticobasale (DCB, rientrante fra le taupatie)



Le opzioni terapeutiche farmacologiche sono purtroppo ancora molto limitate nel caso delle sindromi di Parkinson atipiche.

Sono altresì tipici sintomi di tipo parkinsoniano, con disturbi precoci della marcia e cadute, talvolta accompagnati da un'inclinazione laterale del corpo in posizione eretta e seduta (sindrome di Pisa). La compromissione del linguaggio si instaura solo negli stadi avanzati. A causa della tendenza a cadere, i pazienti dapprima diventano immobili, e in seguito sono costretti a letto. Nello stadio terminale si verificano disturbi della deglutizione, e la maggior parte dei pazienti soccombe a una polmonite.

Diagnosi e opzioni terapeutiche

La presenza dei corpi di Lewy può essere dimostrata solo dopo la morte mediante esami microscopici. La diagnosi va pertanto formulata su basi puramente cliniche. I sintomi parkinsoniani migliorano con la somministrazione di L-Dopa, ma spesso bastano dosi molto basse per far sì che i pazienti sviluppino sintomi psicotici (manie, allucinazioni visive). Numerosi pazienti reagiscono molto male al tentativo di trattare questi disturbi con antipsicotici (neurolettici): o compare una marcata sindrome parkinsoniana o i malati sprofondano per giorni in un sonno profondo. Talvolta possono rivelarsi efficaci dei farmaci contro la demenza, e anche talune misure non farmacologiche danno un po' di sollievo.

Degenerazione corticobasale (DCB)

La degenerazione corticobasale è una malattia neurodegenerativa progressiva sporadica che presenta una notevole analogia con la SPI. Ciò nonostante, anche la DCB – come la PSP – rientra fra le taupatie, e non fra le sinucleinopatie.

Frequenza e decorso

La DCB è la più rara di tutte le sindromi parkinsoniane. Sebbene non esistano ricerche epidemiologiche valide, alla luce di vari studi neuropatologici si stima che la prevalenza ammonti a 1 caso ogni

100 000 abitanti. La DCB non è ereditaria e colpisce entrambi i sessi in egual misura. L'età media di esordio si situa tra il 60° e il 65° anno d'età. Di norma i pazienti muoiono dopo 3–13 anni, quasi sempre in seguito a broncopneumonia.

Causa e sintomi

La causa della degenerazione neuronale osservata nella DCB è sconosciuta. È tuttavia accertato che si formano accumuli di proteine tau (soprattutto in corrispondenza del lobo frontale) che a loro volta portano a un progressivo deficit funzionale e all'atrofia di tessuto cerebrale dovuta alla compromissione di neuroni e cellule gliali.

In un buon 60% dei casi il sintomo inaugurale della DCB è la mancanza di abilità di una mano o di un braccio, che sfocia poi in un quadro sintomatico nell'ambito del quale la persona affetta ha la sensazione che «il braccio non appartenga più al proprio corpo» (cosiddetta sindrome dell'arto alieno). Questo disturbo può essere isolato, oppure associato a rigidità, sintomi sensoriali, mioclonie (scosse muscolari) o tremore. Sovente vi si aggiungono disfunzioni corticali – come l'aprassia (incapacità di compiere movimenti mirati e volontari appresi), i disturbi della marcia e i riflessi posturali alterati – che non sono compatibili con una SPI. Tipica di una DCB è la presentazione unilaterale dei sintomi motori. Negli stadi avanzati possono emergere anche sintomi demenziali.

Diagnosi e opzioni terapeutiche

La diagnosi di DCB è prettamente clinica. Essa si rivela spesso altrettanto difficile quanto la terapia, giacché i sintomi parkinsoniani rispondono solo nel 20% dei casi alla L-Dopa, e ciò spesso anche a fronte di dosaggi molto elevati. Anche le scosse muscolari, l'eventuale tremore e le fastidiose distonie non rispondono sempre ai pochi farmaci disponibili. In questi casi, non resta che affidarsi alla fisioterapia volta a salvaguardare la mobilità e a prevenire le contratture, come pure alla logopedia e all'ergoterapia, ma anche all'impiego di mezzi ausiliari per evitare le conseguenze delle cadute. Nello stadio terminale, danno sollievo le terapie palliative.

Conclusione

Accanto alla SPI la medicina conosce altre patologie che denotano sintomi simili, però sono riconducibili a meccanismi in parte molto diversi. Mentre le sindromi di Parkinson secondarie hanno una causa identificabile e spesso possono essere trattate con successo, le possibilità terapeutiche disponibili per trattare la sindrome di Parkinson idiopatica e le sindromi di Parkinson atipiche si limitano a combattere i sintomi. Nel caso della SPI, ciò funziona piuttosto bene per parecchi anni, mentre le opzioni per il trattamento delle sindromi di Parkinson atipiche sono purtroppo ancora molto limitate. ■