



Eziopatogenesi, diagnosi e terapia della m. di Parkinson: i compiti dello specialista

Roberto Piolti
Clinica Neurologica
A.O. San Gerardo Monza

Polidiagnostico CAM, Monza, 20.11.2010

- 
- **NELLA FASE DIAGNOSTICA E NEL MONITORAGGIO DELLA MALATTIA IL PRINCIPALE SPECIALISTA COINVOLTO E' IL NEUROLOGO**



PRINCIPALI COMPITI DEL NEUROLOGO

VERIFICA IL SOSPETTO DIAGNOSTICO DI
MP DI TIPO DEGENERATIVO:

- INQUADRAMENTO CLINICO
- INDICAZIONE DI ESAMI STRUMENTALI
- PROVE FARMACOLOGICHE



INDAGINI DIAGNOSTICHE

- TC ENCEFALO (MP idiopatica, parkinsonismo vascolare)
- NMR ENCEFALO (parkinsonismi atipici, lower body parkinsonism)
- SPECT CON IOFLUPANO (DAT SCAN)
(conferma diagnostica di MP, parkinsonismi degenerativi, diagnostica differenziale con tremore essenziale e demenze non Lewy)

- 
- TILTING TEST (MSA)
 - TEST ALLA L DOPA O ALL' APOMORFINA
(d.d. tra MP e parkinsonismi degenerativi e non degenerativi)
 - TEST NEUROPSICOLOGICI (LBD)
 - ESAME URODINAMICO (MSA)
 - LARINGOSCOPIA (MSA)
 - EMG PIANO PERINEALE (MSA)

- 
- SPECT DI FLUSSO (M. Corpi di Lewy diffusi)
 - EEG (M. Corpi di Lewy diffusi)
 - ACCELEROMETRIA (studio del tremore)

- 
- L'ESISTENZA DI UN DANNO DOPAMINERGICO PUO' ESSERE CONFERMATA DA UN DAT SCAN POSITIVO
 - IL DAT SCAN NON CONSENTE LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA MP IDIOPATICA E PARKINSONISMI ATIPICI
 - ALCUNI PZ CON TREMORE ESSENZIALE POSSONO PRESENTARE UN DAT SCAN POSITIVO

NEL CASO DI NON CONFERMA DIAGNOSTICA

- INDAGINI SULLA PATOGENESI
- PARKINSONISMO VASCOLARE
- PARKINSONISMO IATROGENO
- TREMORE ESSENZIALE

IN CASO DI CONFERMA DIAGNOSTICA

- VALUTAZIONE PROFILO CLINICO
- QUADRO EZIOPATOGENETICO (MP vs Parkinsonismi plus)
- DEFINIZIONE STADIO DI GRAVITA' COMPLESSIVO
- VALUTAZIONE EVENTUALI DISTURBI NEUROPSICHIATRICI CONCOMITANTI (depressione, psicosi, demenza...)

- 
- INDICAZIONI TERAPEUTICHE
 - TERAPIA SPECIFICA (L-DOPA, DA AGONISTI...)
 - TERAPIA NON SPECIFICA (ansiolitici, antidepressivi...)
 - PRESA IN CARICO DEL PZ con follow up trimestrali o semestrali
 - SUPPORTO EDUCATIVO AI FAMILIARI
 - INFORMATIVA E SCAMBIO CON MMG



MONITORAGGIO DELL'EVOLUZIONE DELLA MALATTIA

- Risposta motoria
- Valutazione e trattamento complicanze motorie (discinesie, distonie, fluttuazioni...)
- Valutazione e trattamento complicanze non motorie (turbe vegetative, psicosi...)

- 
- SELEZIONE DEI PAZIENTI CANDIDABILI A TRATTAMENTI COMPLESSI:
 - APOMORFINA IN POMPA
 - DUODOPA PER SNG
 - DEEP BRAIN STIMULATION (DBS)



IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA MALATTIA DI PARKINSON



TERAPIA INIZIALE

FASE PRELIMINARE

- ◎ DIAGNOSI DI MALATTIA DI PARKINSON
- ◎ INFORMAZIONI AL PAZIENTE ED AI FAMILIARI

IL TEMPO DI INIZIO DELLA TERAPIA DIPENDE DA:

- **ENTITÀ DEL DANNO FUNZIONALE
(LATERALIZZAZIONE DEI SINTOMI, SINTOMO
PREVALENTE)**
- **TIPO DI FARMACO SCELTO**

IL TIPO DI FARMACO DIPENDE DA:

- **ETÀ, TIPO DI ATTIVITÀ, CONDIZIONI
GENERALI DEL PZ**
- **CONOSCENZA DELLE CARATTERISTICHE,
DELL'EFFICACIA A BREVE E LUNGO TERMINE E
DEGLI EFFETTI COLLATERALI IMMEDIATI E
TARDIVI DEI VARI FARMACI**



**LA TERAPIA DOPAMINERGICA CON L-DOPA O DOPAMINO-
AGONISTI RISULTA LA SCELTA PIÚ ADEGUATA ALL'INIZIO DELLA
TERAPIA RISPETTO AD ALTRI TRATTAMENTI SINTOMATICI
MENO EFFICACI (AMANTADINA, SELEGILINA,
ANTICOLINERGICI)**



- **LA L-DOPA** PRODUCE UN MIGLIOR EFFETTO SINTOMATICO, MA SPESSO DETERMINA UNA SINDROME TARDIVA CON FLUTTUAZIONI E/O DISCINESIE CHE DIPENDE DALLA DURATA E GRAVITA' DI MALATTIA E DALLA DOSE CUMULATIVA DEL FARMACO

- **I DA-AGONISTI** PRODUCONO UN RISULTATO SINTOMATICO INFERIORE, MA CON EFFETTI MOTORI TARDIVI PIÙ LIMITATI

Dopaminoagonisti

(attivazione dei recettori postsinaptici dopaminergici)

Ergolinici → emivita plasmatica lunga, assenza di interferenze tra assorbimento e dieta, minore efficacia terapeutica, maggiori effetti collaterali rispetto a L-Dopa

- **Bromocriptina** (Parlodel[®])
- **Lisuride** (Dopergin[®])
- **Cabergolina** (Cabaser[®])
- **Diidroergocriptina** (Daverium[®])
- **Pergolide** (Nopar[®])

Dopaminoagonisti

Non ergolinici → effetti collaterali inferiori rispetto agli ergolinici

- **Ropinirolo** (Requip[®]) agonista dei recettori D₂ e D₂-like
- **Pramipexolo** (Mirapexin[®]) agonista dei D₂ e D₃



*L'ETÀ RAPPRESENTA UN FATTORE
CHIAVE NELLA SCELTA TERAPEUTICA
INIZIALE, INSIEME AD UNA
VALUTAZIONE GLOBALE DEL PZ NEL
CONTESTO BIOLOGICO E SOCIO-
CULTURALE*

Varie formulazioni di L-DOPA

Farmaco	Tmax (min)	T1/2 (ore)	Biodisponibilità (%)
L-dopa		0,6-0,9	99
L-dopa + IDD	30-120	1-3	99
L-dopa + carbidopa CR	120-180	4-5	70
L-dopa + benserazide HBS	120-240	6-8	60
L-dopa metilestere	24-60	0,2-0,6	99

Caratteristiche farmacocinetiche dei dopaminoagonisti

Farmaco	T_{max} (min)	T_{1/2} (ore)	Legame proteine (%)	Biodisponibilità (%)
Ergolinici				
Bromocriptina	80	6	90	8
Cabergolina	120-240	65	40	60
Diidroergocriptina	60	12	80	20
Lisuride	60	1-7	70	20
Pergolide	60-120	15-27	90	20
Non ergolinici				
Apomorfina	10	0,5	90	90(sc)
Piribedil	75	3	75	80
Pramipexolo	60-180	8-12	<20	>90
Ropinirolo	90	3-10	25	50

Rotigotina

- **DOPAMINOAGONISTA NON ERGOLINICO**
- **AGONISTA D₁,D₂,D₃**
- **SISTEMA TRANSDERMICO DA 2,4,8 MG/24 ORE**
- **LEGAME PROTEICO 92%**

PZ < 50 AA

- **MONOTERAPIA CON DA-AGONISTA**
- **L-DOPA A BASSO DOSAGGIO + DA-AGONISTA
IN ASSOCIAZIONE PRECOCE**
- **ANTICOLINERGICI O AMANTADINA IN CASO
DI TREMORE RESISTENTE ALLA TERAPIA**

PZ 50 - 70 AA

- **MONOTERAPIA CON DA-AGONISTA**
- **MONOTERAPIA CON L-DOPA A BASSO DOSAGGIO**
- **L-DOPA + DA-AGONISTA**

PZ > 70 AA

- **MONOTERAPIA CON L-DOPA**
- **L-DOPA + DA-AGONISTA**

RISPOSTA TERAPEUTICA SUBOTTIMALE

PAZIENTI IN TERAPIA CON DA-AGONISTA

- **L-DOPA + DA-AGONISTA IN ASSOCIAZIONE TARDIVA**
- **AUMENTO POSOLOGICO DEL DA-AGONISTA A DOSI ELEVATE**
- **SOSTITUZIONE A DOSI EQUIVALENTI CON ALTRO DA-AGONISTA**

Dosi equivalenti di Dopaminoagonisti

DA-agonisti	Dosi equivalenti (mg)
Apomorfina	2
Bromocriptina	10
Cabergolina	1,5-2
Pergolide	1
Pramipexolo	1
Ropinirolo	5

RISPOSTA TERAPEUTICA SUBOTTIMALE

PAZIENTI IN TERAPIA CON L-DOPA + DA-AGONISTA

- **INCREMENTARE IL DOSAGGIO DEL DA-AGONISTA MANTENENDO COSTANTE LA L-DOPA**
- **IN CASO DI:**
 - INEFFICACIA O DI EFFETTI COLLATERALI: **SOSTITUZIONE CON ALTRO DA-AGONISTA**
 - PERSISTENTE INEFFICACIA, EFFETTI COLLATERALI, ETÀ AVANZATA, COMORBIDITÀ CARDIOVASCOLARE ED AUTONOMICA, TURBE COGNITIVE: **UTILIZZO PREVALENTE DI L-DOPA**

RISPOSTA TERAPEUTICA SUBOTTIMALE

PZ IN MONOTERAPIA CON L-DOPA

(Intolleranza a DA-agonisti, età avanzata, comorbilità cardiovascolare ed autonoma, turbe cognitive)

- ***INCREMENTARE DOSAGGIO DI L-DOPA***

FASE AVANZATA

Dopo un periodo di risposta terapeutica soddisfacente di alcuni anni, l'effetto terapeutico della L-DOPA viene compromesso dalla comparsa di **COMPLICANZE MOTORIE** (*fluttuazioni motorie e discinesie*) e **NON MOTORIE** (*disturbi psichici, cognitivi, disautonomici e sensitivi*)

COMPLICANZE MOTORIE:

FLUTTUAZIONI MOTORIE:

- **PERDITA DI RISPOSTA**
- **RISPOSTA SUBOTTIMALE**
- **DETERIORAMENTI DI FINE DOSE (WEARING OFF, ACINESIA AL RISVEGLIO)**
- **FENOMENI ON-OFF**
- **FREEZING**

MOVIMENTI INVOLONTARI:

- **DISCINESIE DI PICCO**
- **DISCINESIE DIFASICHE**
- **DISTONIA DEL MATTINO**

FATTORI PATOGENETICI DELLE COMPLICANZE MOTORIE:

- **PROGRESSIONE DI MALATTIA, CON DENERVAZIONE DOPAMINERGICA STRIATALE**
- **DOSE CUMULATIVA DI L-DOPA**

Le complicanze motorie compaiono nel 5-10% dei Pz per ogni annodi terapia con L-DOPA;

Alcune complicanze (*WEARING OFF, ON-OFF, MOVIMENTI INVOLONTARI*) compaiono meno frequentemente nei Pz trattati con bassi dosaggi di L-DOPA e nei Pz che hanno iniziato il trattamento in fase iniziale con DA-agonisti in monoterapia o con associazione di DA-agonista e L-DOPA

RISPOSTA A L-DOPA ASSENTE, RIDOTTA, RITARDATA

RISPOSTA ASSENTE:

Riconsiderare diagnosi, tentativo con L-DOPA a dosaggio massimale, test di risposta all'apomorfina e alla L-DOPA

IN FASE AVANZATA DI MALATTIA I PZ POSSONO PRESENTARE UN RITARDO DI RISPOSTA ALLA L-DOPA (**DELAYED ON**) O ANCHE UNA MANCANZA DI RISPOSTA (**NO ON**):

Correggere i fattori di inadeguato apporto periferico di L-DOPA (dosaggi bassi, svuotamento gastrico rallentato, competizione per l'assorbimento ed il trasporto)

- **ASSUMERE L-DOPA A DIGIUNO**
- **USO DI PREPARATI LIQUIDI**
- **BEVANDE GASSATE E ZUCCHERATE**
- **PASTI PICCOLI E FREQUENTI**
- **RIDISTRIBUZIONE DELLE PROTEINE**
- **DOMPERIDONE**

FENOMENI DI DETERIORAMENTO DI FINE DOSE

(WEARING OFF, ACINESIA NOTTURNA, ACINESIA AL RISVEGLIO, DISTONIA AL PRIMO MATTINO)

- ***WEARING-OFF:***

- ***AGGIUNTA DI UN DA-AGONISTA***
- ***INCREMENTO POSOLOGICO DEL DA-AGONISTA GIÀ ASSUNTO IN ASSOCIAZIONE CON L-DOPA, O SOSTITUZIONE CON ALTRO DA-AGONISTA***
- ***AUMENTO DELLE SINGOLE DOSI O DEL FRAZIONAMENTO DELLA L-DOPA***
- ***AGGIUNTA DI ENTACAPONE (COMT INIBITORE)***
- ***AGGIUNTA DI SELEGILINA (MAO-B INIBITORE)***
- ***FORMULAZIONI DI L-DOPA A RILASCIO CONTROLLATO***

■ **ACINESIA NOTTURNA:**

- **L-DOPA A RILASCIO CONTROLLATO PRIMA DI CORICARSI**
- **EVENTUALE AGGIUNTA DI ENTACAPONE**
- **AGGIUNTA DI UN DA-AGONISTA A LUNGA EMIVITA (CABERGOLINA, PERGOLIDE) IN TARDA SERATA**

■ **ACINESIA AL RISVEGLIO:**

- **PROVVEDIMENTI COME PER L'ACINESIA NOTTURNA**
- **IN CASO DI INEFFICACIA, L-DOPA A RAPIDO ASSORBIMENTO AL RISVEGLIO (LEVODOPA METILESTERE, FORMULAZIONI DISPERSIBILI DI L-DOPA)**



- **FENOMENI ON-OFF:**

APPROCCIO SIMILE AL TRATTAMENTO DEI FENOMENI DI FINE DOSE; IL LIMITE ALL'INTERVENTO TERAPEUTICO E' DATO DALLA RIDUZIONE FINO ALLA SCOMPARSA DELLA FORBICE TRA LA DOSE DI L-DOPA EFFICACE NELL'INDURRE LA FASE ON E QUELLA IN GRADO DI PROVOCARE DISCINESIE

I DA-AGONISTI SONO IN GRADO DI DIMINUIRE I PERIODI OFF E IL RISCHIO DI DISCINESIE QUALORA CONSENTANO DI RIDURRE IL DOSAGGIO DELLA L-DOPA

SE IL NUMERO DEI PERIODI OFF E' LIMITATO, POSSONO RISULTARE UTILI PREPARATI LIQUIDI DI L-DOPA



***IN ALTERNATIVA SI PUÒ IMPIEGARE APOMORFINA SOTTOCUTE
2-6 MG /DOSE***

***PER PAZIENTI CON NECESSITA' DI MOLTI BOLI DI APOMORFINA
, CON IMPORTANTI FLUTTUAZIONI MOTORIE ASSOCIATE A
GRAVI DISCINESIE DELLA FASE ON, VA PRESO IN
CONSIDERAZIONE UN TRATTAMENTO CON INFUSIONE
CONTINUA SOTTOCUTE DI APOMORFINA MEDIANTE POMPA
LE POSSIBILITA' DI INTERVENTO SPESSO SONO LIMITATE
DALLE COMORBILITÀ: ALLUCINAZIONI, TURBE DEL
COMPORAMENTO, IPOTENSIONE ORTOSTATICA***



■ ***FREEZING:***

INTERESSA IL 50-70% DEI PZ IN FASE AVANZATA;

***PUÒ COMPARIRE SIA IN FASE OFF CHE ON ED È POCO
SENSIBILE ALLE MODIFICHE DEL TRATTAMENTO
(INCREMENTO DEL DOSAGGIO DEI FARMACI
DOPAMINERGICI, IN QUALCHE CASO DI FREEZING IN FASE
ON ANCHE RIDUZIONE)***

***SI POSSONO USARE STRATEGIE ALTERNATIVE MOTORIE
(BATTERE I PIEDI SUL POSTO PRIMA DI INIZIARE LA
MARCIA, MOVIMENTI OSCILLATORI DEL TRONCO,
AVVIARE LA DEAMBULAZIONE CON MARCIA MILITARE) E
STIMOLI SENSORIALI (UDITIVI E VISIVI)***

MOVIMENTI INVOLONTARI:

**(DISCINESIE DI TIPO COREICO E COREOATETOSICO,
DISTONIE, BALLISMO, MIOCLONO)**

**SI IPOTIZZA CHE SIANO LEGATI A CAMBIAMENTI
PLASTICI POSTSINAPTICI E AD ANORMALITÀ DI
FIRING NEURONALE, LEGATI A STIMOLAZIONE
PULSATILE DI RECETTORI DOPAMINERGICI
DENERVATI**

▪ ***DISCINESIE DI PICCO:***

MOVIMENTI COREIFORMI IN COINCIDENZA CON LA MASSIMA RISPOSTA ALLA L-DOPA E CON LE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE PIÙ ELEVATE:

- ***SOSTITUIRE L-DOPA A LENTO RILASCIO CON L-DOPA STANDARD***
- ***SOSPENDERE SELEGILINA***
- ***ASSOCIARE DA-AGONISTA O INCREMENTARNE LA DOSE, PER CERCARE DI RIDURRE IL DOSAGGIO DI L-DOPA***
- ***ASSOCIARE ENTACAPONE, RIDUCENDO IL DOSAGGIO DI L-DOPA***
- ***ASSOCIARE AMANTADINA***

■ **DISCINESIE DIFASICHE:**

- **SOSTITUZIONE DELLA L-DOPA A LENTO RILASCIO CON L-DOPA STANDARD**
- **NEI CASI MENO GRAVI, PER MANTENERE UNA PIÚ COSTANTE FASE ON, INCREMENTARE LE SINGOLE DOSI DI L-DOPA O AUMENTARE IL NUMERO DI SOMMINISTRAZIONI GIORNALIERE**
- **ASSOCIARE DA-AGONISTA O INCREMENTARNE IL DOSAGGIO**
- **APOMORFINA S.C. IN BOLO O IN POMPA**

■ **DISTONIE DI PICCO:**

- **TRATTAMENTO ANALOGO ALLE DISCINESIE DI PICCO**

▪ ***DISTONIE DI FINE DOSE:***

- ***TRATTAMENTO ANALOGO AL WEARING-OFF***

▪ ***DISTONIE DEL MATTINO:***

- ***ASSUNZIONE SERALE DI L-DOPA A LENTO RILASCIO***
- ***ASSUNZIONE SERALE DI ENTACAPONE***
- ***ASSUNZIONE SERALE DI DA-AGONISTA A LUNGA EMIVITA***
- ***ASSUNZIONE AL RISVEGLIO DI L-DOPA LIQUIDA***
- ***IN CASI SELEZIONATI, APOMORFINA O TOSSINA BOTULINICA***