

IL PARKINSON: LA CURA - Intervento del dott. Marco Gallazzi

Seconda malattia neurodegenerativa più diffusa dopo l'Alzheimer, il Parkinson interessa **milioni di persone** nel mondo e centinaia di migliaia di individui in Italia.

L'età media di esordio si colloca generalmente intorno ai **60 anni**, sebbene la malattia possa manifestarsi anche in età più giovane. La frequenza risulta inoltre lievemente superiore nella popolazione maschile rispetto a quella femminile.

Nonostante i progressi compiuti dalla ricerca, le **cause** della Malattia di Parkinson non sono ancora completamente chiarite: la maggior parte dei casi è considerata il risultato di una complessa interazione tra predisposizione genetica, fattori ambientali e processi biologici associati all'invecchiamento. Tra le possibili esposizioni associate a un aumento del rischio rientrano alcuni **pesticidi, sostanze chimiche industriali, metalli** e condizioni di esposizione ambientale potenzialmente dannose. Anche i **traumi cranici**, soprattutto se ripetuti, sono stati oggetto di studi che ne hanno evidenziato una possibile associazione con lo sviluppo della patologia. Controintuitivamente, sarebbero **fattori protettivi** il consumo di caffè e il fumo.

I meccanismi della neurodegenerazione: dalla perdita neuronale alla comparsa dei sintomi

Uno degli elementi distintivi della patologia è l'accumulo anomalo dell'**alfa-sinucleina**, una proteina che può modificare la propria conformazione tridimensionale e aggregarsi all'interno delle cellule nervose. Questi aggregati proteici sono strettamente associati alla formazione dei cosiddetti **corpi di Lewy**, inclusioni intracellulari caratteristiche della Malattia di Parkinson, e ai processi di compromissione della funzionalità neuronale.

Ruolo centrale è svolto dalla progressiva **degenerazione dei neuroni dopaminergici** della **pars compacta** della **substantia nigra**: questa degenerazione determina una progressiva diminuzione della disponibilità di dopamina, essenziale per il corretto funzionamento dei circuiti motori.

La comparsa dei **sintomi clinici** avviene generalmente quando la perdita della funzionalità dopaminergica ha già raggiunto un livello significativo. I processi neurodegenerativi possono infatti iniziare molti anni prima che la malattia venga riconosciuta attraverso le manifestazioni motorie. È proprio questa lunga fase iniziale a rappresentare una delle **maggiori difficoltà nella diagnosi precoce**, ma anche una delle principali opportunità per la ricerca di strategie neuroprotettive.

La diagnosi clinica e i tre principali segni motori

La Malattia di Parkinson viene riconosciuta principalmente attraverso un'accurata anamnesi e l'esame neurologico. L'osservazione del paziente e la valutazione diretta delle sue capacità motorie costituiscono gli strumenti fondamentali per identificare le manifestazioni caratteristiche della patologia.

Gli esami strumentali possono essere utilizzati in situazioni selezionate, soprattutto quando occorre approfondire dubbi diagnostici o escludere altre condizioni, ma non sostituiscono la valutazione clinica.

I tre segni motori cardinali del parkinsonismo sono la **bradicinesia**, il **tremore a riposo** e la **rigidità**. La bradicinesia costituisce il segno motorio indispensabile per riconoscere clinicamente la malattia: il termine indica il rallentamento dei movimenti, ma la sua definizione clinica comprende anche la progressiva riduzione dell'ampiezza e della velocità durante l'esecuzione di gesti ripetitivi.

Inoltre, l'**asimmetria dei sintomi** rappresenta una caratteristica frequente nelle fasi iniziali della Malattia di Parkinson.

Il secondo segno caratteristico è il **tremore ("a contar monete")**, che nella Malattia di Parkinson si manifesta tipicamente quando la parte del corpo interessata si trova in una condizione di riposo. Il tremore parkinsoniano presenta caratteristiche differenti rispetto ad altre forme di tremore che emergono prevalentemente durante l'esecuzione di un movimento o il mantenimento di una postura. Può inoltre accentuarsi in situazioni di tensione emotiva oppure durante l'esecuzione di compiti che richiedono concentrazione. Pur essendo uno dei segni più conosciuti della malattia, il tremore non è necessariamente presente in tutti i pazienti e può manifestarsi con intensità molto differenti.

Il terzo segno cardinale è rappresentato dalla **rigidità**, che consiste in un aumento della resistenza muscolare percepita durante il movimento passivo degli arti.

A differenza della bradicinesia e del tremore, la rigidità viene valutata soprattutto attraverso l'esame neurologico diretto: il medico mobilizza passivamente un segmento corporeo e percepisce una

resistenza al movimento che, in alcuni casi, può ricordare quella opposta da un tubo metallico flessibile. Questa caratteristica viene tradizionalmente descritta con l'espressione **rigidità a tubo di piombo**.

Le altre manifestazioni motorie: postura, cammino e autonomia

Accanto ai tre segni cardinali, la Malattia di Parkinson può determinare numerose altre alterazioni motorie che incidono progressivamente sulle attività della vita quotidiana.

Tra queste rientrano le **modificazioni della postura**, le **difficoltà di equilibrio**, i **disturbi della deambulazione** e le **alterazioni dell'espressione del volto e della scrittura**.

In alcuni pazienti possono inoltre comparire importanti inclinazioni laterali del tronco, fino a configurare la cosiddetta **sindrome di Pisa**.

Le difficoltà nella deambulazione possono manifestarsi attraverso passi brevi, riduzione della velocità, trascinarsi dei piedi e minore fluidità dei movimenti.

Una caratteristica particolarmente significativa è il progressivo rallentamento delle attività automatiche, che normalmente vengono eseguite senza particolare attenzione.

Un segno spesso presente nelle fasi iniziali è la **micrografia**, ossia la tendenza a scrivere utilizzando caratteri progressivamente più piccoli, con una grafia che può diventare meno leggibile.

Anche l'espressione del volto può modificarsi. La riduzione della mimica facciale, definita **ipomimia**, conferisce un aspetto apparentemente inespressivo.

Possono comparire inoltre alterazioni del linguaggio, tra cui una diminuzione dell'intensità della voce, difficoltà di articolazione e modificazioni del ritmo del parlato.

Questi sintomi mostrano come il Parkinson non comprometta soltanto singoli movimenti, ma possa interferire progressivamente con numerose funzioni necessarie all'autonomia personale e alla comunicazione.

I sintomi non motori

La Malattia di Parkinson non può essere considerata esclusivamente una patologia del movimento: coinvolge numerosi sistemi fisiologici e può determinare sintomi che incidono profondamente sul benessere della persona.

Tra le manifestazioni più frequenti rientrano i **disturbi dell'umore**, in particolare depressione e ansia, le **alterazioni del sonno**, la **perdita o riduzione dell'olfatto** e le **disfunzioni del sistema nervoso autonomo**.

La riduzione della capacità olfattiva, o iposmia, può comparire molto precocemente e rappresenta uno dei possibili segnali associati alle fasi che precedono la diagnosi.

Anche la **stitichezza** costituisce un disturbo particolarmente comune, legato alle alterazioni della funzionalità gastrointestinale che possono accompagnare la malattia.

Ulteriori problematiche riguardano la regolazione della pressione arteriosa, l'appetito e il peso corporeo, la salivazione e la deglutizione.

La **disfagia**, ossia la difficoltà a deglutire, assume un'importanza clinica particolare, soprattutto nelle fasi più avanzate: una deglutizione inefficace può infatti favorire l'ingresso di alimenti o liquidi nelle vie respiratorie, aumentando il rischio di complicanze polmonari potenzialmente gravi.

Anche l'apparente **eccesso di saliva**, talvolta osservato nei pazienti, può essere correlato non tanto a una produzione aumentata quanto a una ridotta frequenza o efficacia dei movimenti spontanei di deglutizione.

Questi sintomi possono influire sulla qualità della vita anche in misura considerevole e richiedono un'attenzione specifica nell'ambito del percorso neurologico e riabilitativo.

La Malattia di Parkinson presenta generalmente un **andamento progressivo**, sebbene la velocità e le modalità di evoluzione possano variare notevolmente da un paziente all'altro.

La levodopa: il principale trattamento farmacologico

La levodopa è un precursore della dopamina capace di raggiungere il cervello, dove viene successivamente trasformata nel neurotrasmettitore necessario al funzionamento dei circuiti motori. Questo meccanismo ha reso possibile compensare almeno parzialmente la carenza dopaminergica e ottenere miglioramenti clinici spesso molto significativi.

La levodopa è un farmaco di straordinaria efficacia, soprattutto nelle prime fasi della malattia: in numerosi pazienti, il trattamento può determinare una marcata riduzione della bradicinesia, della

rigidità e, in misura variabile, del tremore, consentendo un recupero importante delle capacità funzionali.

Il miglioramento può essere tanto evidente da indurre alcune persone a dubitare della diagnosi ricevuta, proprio perché la sintomatologia appare notevolmente attenuata dopo l'inizio della terapia. Questo risultato rappresenta uno degli aspetti più significativi della pratica clinica: pur non eliminando la causa della malattia, la levodopa può restituire al paziente una parte importante delle proprie capacità motorie e della propria autonomia.

Una risposta dopaminergica particolarmente favorevole costituisce inoltre un elemento che può sostenere la diagnosi clinica di Malattia di Parkinson, pur non rappresentando da sola una conferma assoluta.

Tuttavia, con il proseguire del trattamento possono emergere **complicanze motorie**, che rappresentano uno degli aspetti più impegnativi della gestione farmacologica a lungo termine.

Nonostante questi limiti, la levodopa continua a costituire uno dei pilastri fondamentali del trattamento sintomatico della Malattia di Parkinson.

Gli altri trattamenti farmacologici

La levodopa non rappresenta l'unico strumento farmacologico disponibile.

Nel corso degli anni sono state sviluppate diverse classi di medicinali utilizzabili in associazione o, in situazioni selezionate, come alternative nelle differenti fasi della malattia.

Esistono farmaci capaci di prolungare l'effetto della terapia dopaminergica, interferendo con gli enzimi responsabili della degradazione della dopamina o della levodopa, il cui impiego può contribuire a migliorare la durata della risposta terapeutica e a ridurre alcuni periodi della giornata durante i quali i sintomi tornano a manifestarsi.

La scelta delle combinazioni farmacologiche dipende dalle caratteristiche del paziente, dall'evoluzione della malattia e dalla presenza di eventuali effetti indesiderati.

La gestione terapeutica richiede, pertanto, un continuo equilibrio tra controllo dei sintomi, durata dell'effetto dei farmaci e prevenzione delle complicanze correlate al trattamento.

La riabilitazione: una componente indispensabile della cura

Accanto alla terapia farmacologica, il dottor Gallazzi ha attribuito un ruolo di primo piano alla **riabilitazione**: anche quando i medicinali consentono un controllo molto efficace dei sintomi, il paziente può beneficiare di programmi strutturati finalizzati a conservare le capacità motorie, migliorare l'equilibrio, mantenere l'autonomia e prevenire alcune conseguenze della progressione clinica.

La riabilitazione non deve essere intesa esclusivamente come fisioterapia, ma come un insieme coordinato di interventi che coinvolgono differenti competenze professionali:

- La **fisioterapia** ha l'obiettivo di mantenere e migliorare la mobilità, la coordinazione, la capacità di camminare e il controllo posturale. Attraverso esercizi specifici, il paziente può lavorare sulla qualità del movimento, sull'equilibrio e sulle strategie necessarie per affrontare le difficoltà motorie della vita quotidiana;
- La **logopedia** riveste un ruolo fondamentale nella gestione delle alterazioni della voce, del linguaggio e della deglutizione. Gli interventi possono contribuire a migliorare l'intensità e la comprensibilità del parlato, favorendo il mantenimento delle capacità comunicative. La valutazione e la riabilitazione della deglutizione assumono inoltre una particolare importanza nella prevenzione delle complicanze associate alla disfagia;
- La **terapia occupazionale** mira a preservare la capacità della persona di svolgere le attività quotidiane nel modo più autonomo e sicuro possibile. L'intervento può comprendere l'individuazione di ausili, l'adattamento degli ambienti domestici e l'apprendimento di strategie per facilitare gesti che possono diventare progressivamente più difficili. L'obiettivo è consentire al paziente di mantenere il maggior grado possibile di partecipazione alla propria vita personale, familiare e sociale.

Le complicanze motorie e la progressiva variabilità della risposta farmacologica

Con il passare degli anni la risposta farmacologica può diventare meno regolare e la durata dell'effetto di ogni somministrazione può progressivamente ridursi.

Il neurologo si trova quindi a dover modificare il trattamento attraverso aggiustamenti delle dosi, variazioni della frequenza di somministrazione o introduzione di ulteriori medicinali.

Le principali complicanze illustrate dal dottor Gallazzi sono le **fluttuazioni motorie** e le **discinesie**. Le **fluttuazioni motorie** consistono in variazioni dello stato motorio del paziente nel corso della giornata, spesso correlate ai cambiamenti nella disponibilità e nell'efficacia dei farmaci dopaminergici.

Nelle fasi iniziali della terapia, una dose di levodopa può garantire un beneficio sufficientemente prolungato e prevedibile. Con l'evoluzione della malattia, invece, l'effetto può esaurirsi più rapidamente, rendendo necessaria una maggiore frequenza di somministrazione.

Una delle prime manifestazioni è il cosiddetto *wearing-off*, o deterioramento di fine dose: si verifica quando il beneficio della levodopa diminuisce prima dell'assunzione successiva, determinando una ricomparsa dei sintomi motori. Il paziente può avvertire nuovamente rigidità, tremore, rallentamento o difficoltà di movimento.

In queste circostanze, la strategia terapeutica può prevedere un aggiustamento degli intervalli tra le somministrazioni oppure l'aggiunta di farmaci che ne prolunghino l'efficacia.

Un'altra manifestazione frequente è rappresentata dalle **difficoltà motorie al risveglio**: il paziente può sperimentare una marcata rigidità, lentezza dei movimenti e difficoltà nell'alzarsi dal letto o nell'iniziare le attività mattutine. L'acinesia mattutina costituisce un problema particolarmente rilevante perché può interferire con alcune delle attività più semplici e necessarie della giornata.

Con il progredire della malattia possono però comparire **fluttuazioni meno prevedibili**, non sempre direttamente correlate all'orario di assunzione del medicinale: il paziente può sperimentare un ritardo nell'inizio dell'effetto della levodopa, una risposta incompleta oppure, in alcuni casi, un'apparente assenza di beneficio dopo una determinata dose.

Accanto alle fluttuazioni motorie, un'altra complicanza importante è costituita dalle **discinesie**: si tratta di movimenti involontari, spesso irregolari e non finalizzati, che possono comparire nel corso del trattamento dopaminergico, soprattutto dopo anni di malattia.

Le discinesie possono manifestarsi attraverso movimenti aggiuntivi degli arti, del tronco o di altre parti del corpo e assumere intensità differenti. Il loro sviluppo è collegato a una complessa interazione tra l'evoluzione della neurodegenerazione, le modificazioni dei circuiti motori e l'esposizione alla stimolazione dopaminergica.

Le terapie della fase avanzata

Quando le fluttuazioni motorie e le discinesie diventano particolarmente difficili da gestire con la sola terapia orale, possono essere prese in considerazione strategie terapeutiche più complesse. Questi trattamenti, comunemente definiti **terapie della fase avanzata**, mirano soprattutto a rendere più stabile il controllo dei sintomi e a ridurre le oscillazioni motorie che interferiscono con la vita quotidiana.

Il dottor Gallazzi ha illustrato tre principali approcci: la **stimolazione cerebrale profonda**, l'**infusione intestinale continua di levodopa** e le più recenti **modalità di infusione sottocutanea continua**.

La *Deep Brain Stimulation* (DBS), o stimolazione cerebrale profonda, è una procedura neurochirurgica che prevede l'impianto di elettrodi in specifiche strutture cerebrali coinvolte nei circuiti del movimento. Gli elettrodi vengono collegati a un dispositivo che eroga impulsi elettrici, consentendo di modulare l'attività neuronale attraverso parametri programmabili.

L'obiettivo è correggere alcune alterazioni funzionali dei circuiti motori determinate dalla perdita della trasmissione dopaminergica.

La DBS può offrire benefici significativi in pazienti selezionati, soprattutto quando sono presenti fluttuazioni motorie importanti, discinesie difficili da controllare o tremore severo scarsamente responsivo ai trattamenti farmacologici. Non tutti i pazienti, tuttavia, sono candidati ideali.

Un'altra possibilità terapeutica riguarda la **somministrazione continua di levodopa** attraverso un sistema di infusione intestinale. Il principio consiste nel superare alcune limitazioni della terapia orale, che può determinare variazioni della concentrazione del farmaco e conseguenti oscillazioni della risposta motoria.

Un ulteriore sviluppo terapeutico è rappresentato dalla possibilità di somministrare continuativamente farmaci dopaminergici attraverso la **via sottocutanea, mediante** una pompa portatile collegata a una cannula sottocutanea, evitando la necessità di un accesso diretto all'apparato gastrointestinale.

La personalizzazione delle cure verso una medicina di precisione

La patologia presenta una notevole variabilità individuale. Due persone con la stessa diagnosi possono manifestare sintomi molto differenti, avere una diversa risposta ai farmaci, sviluppare complicanze in momenti diversi e presentare esigenze riabilitative e assistenziali profondamente specifiche. Il neurologo deve quindi coniugare le evidenze provenienti dagli studi clinici con la propria esperienza specialistica, le informazioni raccolte durante il monitoraggio e gli obiettivi individuali del paziente.

A questi elementi si aggiunge il contributo dei *big data*, ossia l'analisi di grandi quantità di informazioni cliniche che possono consentire di individuare schemi, differenze e associazioni difficilmente riconoscibili attraverso l'osservazione di singoli casi.

L'integrazione di queste conoscenze costituisce una delle basi della cosiddetta *medicina di precisione*, orientata a individuare l'intervento più appropriato per una determinata persona in uno specifico momento della sua storia clinica.

Questo approccio non significa abbandonare le linee guida o le evidenze scientifiche, ma utilizzarle in modo consapevole, adattandole alle caratteristiche del singolo individuo.

La gestione della Malattia di Parkinson assume così la forma di un percorso dinamico, nel quale la scelta terapeutica deve essere periodicamente rivalutata alla luce dell'evoluzione clinica, dei benefici ottenuti, degli effetti indesiderati e delle preferenze della persona assistita.