

E' possibile prevedere l'evoluzione della mia malattia?

- mediatore: dottor Massimo Marano, neurologo presso la Fondazione Policlinico Universitario Campus Biomedico di Roma
- relatore: professor Giovanni Abruzzese, neurologo, ex direttore del Centro Parkinson dell'Università di Genova e Policlinico San Martino

Le informazioni di seguito riportate sono prese dal webinar organizzato dalla Fondazione Limpe, visibile al seguente link: <https://www.youtube.com/watch?v=Xe-PO85qEHQ>

Che cosa fa il neurologo esperto di Parkinson?

Quando un paziente ha dei disturbi che possono far pensare a un inizio di patologia parkinsoniana e si rivolge al neurologo, ci sono tre domande che porrà allo specialista:

1. *Che cos'ho?* Il compito del neurologo in questo caso è di confermare la diagnosi, eventualmente fare una diagnosi differenziale, e informare il paziente riguardo la malattia.
2. *Cosa si può fare?* Il neurologo qui deve impostare la terapia (esiste una terapia farmacologica piuttosto ricca per i pazienti di Parkinson, con una differenza tra la terapia di inizio malattia e poi nelle fasi più avanzate), non solo farmacologica; inoltre, il neurologo deve dare dei consigli pratici per affrontare la vita di tutti i giorni.
3. *Cosa mi devo aspettare in futuro?* Non è possibile rispondere al 100% a questa domanda.

Perché è complicato rispondere a quest'ultima domanda?

In primis, perché la malattia è legata ad un processo neurologico di degenerazione nel nostro cervello, che probabilmente comincia anche qualche anno prima della diagnosi. La diagnosi in genere si ha quando si cominciano a vedere sintomi motori, come l'irrigidimento e il tremore. Il processo biologico che sottende la malattia non è sempre uguale, esistono dei casi (sono una minoranza) in cui il peggioramento di alcune manifestazioni cliniche della malattia è molto veloce, altri in cui è lenta e garantisce un'aspettativa di qualità di vita anche discreta per diverso tempo. La MP (*malattia di Parkinson*, ndr) non è quindi una condizione unica ed omogenea per tutti i pazienti, esistono forme differenti per diversi pazienti. L'esperienza della malattia dipende anche da fattori di vita personali, ma anche da una differenza nella progressione della malattia. Questo ha portato i ricercatori ad ipotizzare l'esistenza di sottotipi di malattia, chiamati fenotipi. Si tratta di gruppi di pazienti con caratteristiche in comune, ma che hanno anche elementi eterogenei.

Cosa intendiamo per sottotipi?

Un primo problema è distinguere tra la vera MP e altre forme di parkinsonismo, sindromi che condividono alcune caratteristiche cliniche tipiche del parkinson, ma si differenziano per altre. I sottotipi si distinguono anche per l'età di esordio, alcune si mostrano in gioventù, altre andando più su con l'età. Inoltre, bisogna tenere conto anche di forme genetico/familiari o idiopatiche/sporadiche, cioè se un paziente ha familiarità con la MP all'interno del suo gruppo familiare, oppure se è un caso isolato. Infine, è possibile stabilire dei sottotipi in rapporto alla varietà e gravità dei sintomi.

Nel corso degli anni la distinzione che è stata fatta è fondamentalmente quella che contrapponeva le forme di MP ad esordio precoce (o giovanile), rispetto a forme con esordio tardivo (dopo i 60 anni), oppure in base alla varietà dei sintomi clinici. In questo caso, si

prende in considerazione se il sintomo dominante è il tremore, oppure se il tremore è assente, ma ci sono disturbi più legati al cammino, all'equilibrio o al sonno. Le distinzioni non sono sempre così nette, spesso le cose tendono a sovrapporsi e quindi anche per il neurologo non è semplice inserire il paziente in un gruppo piuttosto che un altro.

Malattia d'esordio precoce

È una forma relativamente rara, solo il 5/10%, con un esordio sotto i quarant'anni. Molti di questi casi, o quasi tutti, hanno un'origine genetica. Questi pazienti hanno una buona prognosi, cioè una tendenza ad avere una progressione più lenta e una disfunzione cognitiva minore e più tardiva. Però, ci sono anche aspetti negativi: per esempio, questi pazienti mostrano maggiormente fenomeni di distonia e hanno la tendenza a sviluppare più precocemente dei movimenti involontari (discinesie) ed è anche molto frequente che avvertano delle difficoltà impattanti nel loro lavoro o nella vita quotidiana e possono quindi sviluppare più frequentemente dei maggiori livelli di manifestazioni depressive.

Forme tremorigene o acinetiche

Nel fare la valutazione di un paziente con Parkinson, il neurologo presta particolare attenzione alla presenza o meno di forme di tremore. Le forme tremorigene sono "benigne", nel senso che pur essendo il tremore un sintomo invalidante, fastidioso, e che spesso causa anche disagio sociale, e che anche dal punto di vista terapeutico può causare problemi perché non reagisce sempre alla terapia farmacologica (ex levodopa), il lato positivo è che le forme tremorigene sono quelle che hanno un'evoluzione più lenta e che più tardivamente sviluppano complicanze motorie nel cammino, equilibrio, postura e che più tardivamente vanno incontro a problematiche di compromissione degli aspetti positivi. Viceversa, la forma in cui prevale l'acinesia e la rigidità muscolare è più invalidante, perché in tempi più ristretti che con il tremore appaiono problematiche nel cammino, nell'equilibrio, spesso sono maggiormente presenti disturbi della sfera non motoria, come nell'olfatto. È una forma meno benevola, perché più precocemente si presentano cadute e disturbi della sfera cognitiva.

Altri fattori prognostici dell'evoluzione di malattia

La MP interessa anche domini non motori e quindi l'attenzione degli studiosi si è rivolta anche a questi disturbi. Quando è presente in maniera precoce ed intensa un disturbo del sonno (RBD, *REM Behaviour Disorder*, ossia *disturbo del sonno REM*, la fase durante la quale normalmente si sogna e c'è un completo riposo muscolare). Per pazienti con questa problematica, in questa fase non c'è totale riposo del corpo, anzi vivono il sogno come se fosse vero, interagendo con quello che sognano. Questo specifico disturbo del sonno, unito alla presenza precoce di una disfunzione autonoma (ad esempio, pressione, funzionalità dell'intestino, della vescica, ecc), in particolare una alterata regolazione della pressione quando la persona passa da una posizione seduta a in piedi (ortostatismo) è una indicazione di una possibile malattia più severa.

Il neurologo attualmente deve quindi fare una osservazione a 360°, cercando anche l'eventuale presenza di altri aspetti per poter inserire il suo paziente in uno specifico sottogruppo.

In questi ultimi dieci anni circa ci sono stati molti studi che hanno raccolto delle ampie casistiche di pazienti, cercando di seguirli per un periodo di tempo relativamente lungo, classificandoli in sottogruppi. Ad esempio, uno studio del 2015 ha studiato l'evoluzione della malattia usando la scala di valutazione UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), usata da tutti i neurologi che si occupano di Parkinson per quantificare il disturbo motorio del

paziente, prendendo in considerazione quasi 600 pazienti per circa dieci anni. Si è evidenziato che la progressione dei sintomi motori non era lineare, ma seguiva 3 fasi distinte:

1. miglioramento iniziale: in questa fase si avvia la terapia farmacologica, che riesce a compensare una parte dei disturbi motori e per i primi 2-3 anni si assiste a un miglioramento; in questa fase bisogna spiegare al paziente che non c'è certezza che il tutto proceda così anche in anni successivi;
2. stabilizzazione: questa fase può durare anche sette anni;
3. declino progressivo.

In questo studio si sono analizzati alcuni fattori che influenzano la progressione della malattia, tra cui:

- genere;
- età di esordio;
- fenotipo rigido-acinetico o tremorigeno;
- la gravità della compromissione iniziale;
- stato cognitivo.

Importanza delle comorbidità

Bisogna tener presente che i pazienti con MP possono presentare anche altri problemi di salute, che il paziente potrebbe avere anche se non avesse il Parkinson. Alcuni esempi di questo tipo di problemi sono:

- osteoporosi e riduzione della densità ossea: un problema dipendente dall'età e anche dal genere (sono presenti soprattutto nelle donne);
 - associato ad alcune delle manifestazioni della MP può condizionare in termini sfavorevoli, portando a deformazioni della postura, favorire la caduta e portare a fratture;
 - da qui la necessità di identificare questo tipo di problema per poter intervenire, con terapie di tipo riabilitativo e anche farmacologico (supplementazione di calcio o vitamina D);
- malattie cardiovascolari (ipertensione, diabete, iper-omocisteinemia);
 - malattie di questo genere interagiscono con la MP e quindi è importante correggere questi fattori di rischio;
- uso di farmaci che possono interagire con la MP;

L'evoluzione di malattia del paziente parkinsoniano non è una "condanna" ineluttabile, molto dipende dalla capacità del neurologo di riconoscere le varie problematiche del paziente, ma dipende anche dal paziente stesso, dalla sua capacità di mettere in atto una serie di fattori che possono modificare la traiettoria naturale della sua malattia.

Qual è la situazione attuale dunque?

Ad oggi il neurologo riesce ad individuare in maniera piuttosto precisa il sottotipo clinico a cui appartiene il paziente e quindi ipotizzare, a grandi linee, la possibile evoluzione futura. Bisogna ricordare, però, che ogni individuo è a sé per quanto riguarda caratteristiche variabili e l'interazione che può mettere in atto nei confronti delle proprie problematiche. E' una previsione quindi influenzata da fattori ambientali ed individuali e dal comportamento del singolo paziente.

Il ruolo futuro dei biomarcatori

In futuro uno dei grossi filoni della ricerca scientifica è quello che studia come identificare dei biomarcatori. I biomarcatori sono delle informazioni che si possono raccogliere con esami di imaging (ad esempio, risonanza magnetica), sia esso morfologico o funzionale, esami di laboratorio di liquidi e tessuto. Questi studi cercano di mettere insieme le caratteristiche del paziente, le informazioni che derivano dagli esami sopra citati e da due tipi di approccio. Il primo è quello della ricerca di liquidi biologici, come sangue, biopsie, tessuto cutaneo, di alcune specifiche proteine (α -sinucleina, proteina Tau, β -amiloide), che possono essere dosate e quindi fornire una serie di informazioni.

In ultimo, ci sono i dati provenienti dalla genetica. Le forme geneticamente determinate costituiscono una minoranza, però è probabile che esistano molti geni di cui siamo portatori che possono in qualche modo interagire con la nostra storia di malattia, ed è quindi possibile ad oggi fare esami non circoscritti a individuare un gene responsabile della malattia, ma proprio a identificare il genotipo di quel paziente e quindi raccogliere informazioni importanti. Queste informazioni potrebbero avere delle ricadute in termini di trattamenti futuri; per esempio, già adesso alcune forme genetiche (quelle legate alla GBA o al gene LRRK2) sono già entrate in alcuni trial per cercare di trattare in maniera scientifica questo disordine genetico. Ci sono in corso una serie di studi di questo tipo, ad esempio uno pubblicato a maggio 2024 (*Progression subtypes in Parkinson's disease identified by a data-driven multi cohort analysis*) che ha utilizzato un'analisi della progressione dei diversi sottotipi di malattia identificati attraverso un'analisi che prende in considerazione una serie di fattori, non solo clinici ma anche di laboratorio. L'intelligenza artificiale in questi studi è utile proprio ad analizzare una grande mole di dati, permettendoci di individuare una serie di algoritmi per prevedere in maniera più precisa l'evoluzione della malattia, come dimostra lo studio *Artificial intelligence of imaging and clinical neurological data for predictive, preventive and personalised (P3) medicine for Parkinson Disease: The NeuroArtP3 protocol for a multi-center research study*, in cui si raccolgono dei dati per consentire una medicina personalizzata, predittiva e preventiva grazie a una serie di modelli che possono essere applicati al singolo paziente.

Il futuro che aspetta medici e pazienti è quindi di poter curare non la MP, ma il paziente di Parkinson, con i suoi dati genetici, clinici, di laboratorio, di terapia farmacologica, e quindi il futuro permetterà di prevedere con maggior precisione l'evoluzione della malattia del singolo paziente.

Domande dal pubblico

- *Non aver fatto esercizio fisico in precedenza è grave? Cosa posso fare?*
 - Essere stati un soggetto sedentario può aver facilitato o aumentato il rischio della malattia; non è la sedentarietà ad aver causato la malattia, ma può aver fatto sì che essa comparisse in maniera precoce o evolvesse velocemente.
- *Perché con la menopausa mi è venuto il Parkinson? C'è una relazione tra differenze di sesso, ormonali, e il Parkinson?*
 - Ad oggi ci sono differenze di sesso, la MP è una malattia abbastanza equidistribuita tra maschi e femmine, c'è una maggior incidenza nel genere maschile, ma molto poco.
 - Il fatto che la MP sia stata diagnosticata con l'arrivo della menopausa non è necessariamente correlato ad essa, potrebbe essere una coincidenza; è vero comunque che le donne quando entrano in menopausa sono più fragili a livello ormonali, ma non ci sono studi che attestano che le due siano collegate tra loro.

- Una differenza a livello di genere è che le discinesie sono prevalenti nelle donne piuttosto che negli uomini, il che pare essere correlato ad un diverso indice di massa corporea nei due sessi.
- *In fasi avanzate della malattia se un paziente con MP ha difficoltà di deambulazione e per esempio deve usare una sedia a rotelle, si deve sospendere o ridurre l'esercizio fisico?*
 - Intensità e tipo di esercizio fisico devono essere adattate alla situazione della malattia del paziente, delle sue condizioni e di quelle di avanzamento della malattia.
 - L'effetto dell'esercizio fisico si tramuta in un beneficio della plasticità del nostro cervello, in particolare è incrementato dall'esercizio aerobico, il che riguarda i pazienti in fase iniziale ed intermedia, mentre nel paziente in fase avanzata l'esercizio perde il significato di prevenzione e plasticità, ma è più mirato a compensare le problematiche del paziente, come aiutare nei trasferimenti dal letto alla carrozzina.
- *Come interagiscono i farmaci e la levodopa?*
 - Tra la fine degli anni '90 e l'inizio 2000 c'era una sorta di levodopa-fobia, si riteneva che il farmaco potesse accentuare il processo neurodegenerativo, al punto che in quel periodo presero piede studi su farmaci alternativi.
 - Negli ultimi dieci anni ci sono stati studi importanti che hanno messo in luce come la levodopa non sia neurotossica, non crea alcun danno anche se assunta precocemente.
 - Se usare la levodopa o meno dipende dalle caratteristiche individuali del paziente:
 - un paziente più giovane può essere indicato ad usare anche farmaci alternativi;
 - in un paziente in età più avanzata la levodopa è il farmaco di prima scelta.
 - Usare la levodopa fin da subito oppure cominciare ad assumerla più tardi non influenza l'evoluzione della malattia.
- *Qual è il rischio del dormire male?*
 - Il sonno è un momento importante nella vita di chiunque, perché è il momento in cui avvengono una serie di processi biologici che permettono di recuperare funzioni motorie e cognitive. Una serie di studi avevano analizzato il suddetto *beneficio del sonno*, ossia il fatto che pazienti con MP durante la notte pur non avendo assunto farmaci abbiano avuto dei benefici solo grazie al sonno.
 - Avere un buon sonno per un paziente con MP non è semplice:
 - il sonno è frammentato e disturbato, i cicli del sonno sono più brevi o interrotti;
 - possono comparire rigidità muscolare e disturbi che rendono il sonno meno fluido.
 - E' importante parlare anche dei disturbi del sonno con il proprio neurologo.
- *Medicina personalizzata e medicina di precisione: in questo momento quali figure consiglia di avere ad un paziente con MP?*
 - Dovrebbe essere il neurologo a coinvolgere le figure professionali importanti per il paziente.

- Sicuramente nel team che gestisce il paziente deve esserci un fisioterapista, e bisogna trovarne uno che abbia competenza negli interventi mirati per pazienti con Parkinson, e figure di questo genere ad oggi sono in aumento.
- Può essere necessaria la presenza di un dietologo o un foniatra, in alcuni casi anche un cardiologo.