

LE DISCINESIE INDOTTE DALLA LEVODOPA

R. Marconi, Centro Parkinson, Ospedale Misericordia, Grosseto

È comune esperienza delle gran parte delle persone con malattia di Parkinson constatare la comparsa di movimenti involontari, chiamati anche discinesie, dopo alcuni anni di trattamento con levodopa. I neurologi abitualmente affermano che il 50% dei pazienti presentano delle discinesie dopo circa 5 anni di trattamento con levodopa. Probabilmente, la frequenza di questi movimenti involontari è più elevata. Infatti, quando si seguono regolarmente dei soggetti parkinsoniani si può verificare come le discinesie compaiono nei mesi successivi all'introduzione della levodopa. Le persone con Parkinson tendono a non riconoscere all'esordio le discinesie e la loro relazione con le dosi di levodopa, ma più semplicemente riferiscono un peggioramento della sintomatologia.

Modalità di comparsa e classificazione

Generalmente questi movimenti compaiono ai piedi, più spesso al mattino o al termine della notte. Spesso risvegliano i pazienti e vengono interpretati come crampi. Si tratta di movimenti lenti, che tendono a determinare una postura fissa dell'arto colpito, abitualmente sul lato dove sono più evidenti i segni parkinsoniani. Essi sono chiamati distonie del primo mattino o anche distonie del periodo *off*, poiché possono ricomparire, di giorno, durante i periodi di blocco motorio. Questi movimenti involontari tendono a scomparire dopo circa 30 minuti dall'assunzione di una dose di levodopa, mentre più raramente interessano altre parti del corpo.

Nel tempo, le discinesie si manifestano anche durante i periodi di beneficio clinico (*discinesie di picco-dose*), in maniera più evidente nei soggetti con esordio precoce della malattia (< 50 anni), buona risposta alla levodopa e che presentano, come sintomi prevalenti, lentezza

(*bradicinesia*) e rigidità. In questa fase interessano dapprima le estremità degli arti, con movimenti bruschi, semplici, poi le parti prossimali, infine il tronco e la faccia (*corea*). Con il tempo le discinesie si accentuano in durata, poi in intensità. Esse possono essere accentuate da prove di attivazione mentale, di calcolo o dal movimento volontario. Sono tanto più gravi quanto più elevati e intermittenti sono i dosaggi di levodopa assunti.

Alcuni pazienti manifestano violente discinesie, con movimenti di torsione o rotazione degli arti e del tronco (*distonie*), nei periodi di transizione dalla fase di blocco al periodo di massimo beneficio clinico e alla fine di questo (*discinesie bifasiche*), oppure coinvolgono principalmente la radice degli arti (*movimenti ballici*), con intensità tale da poter stancare molto il paziente.

Problematiche maggiori

Le maggiori difficoltà, per le persone colpite, derivano dall'intensità, dalla durata e dal tipo di movimento involontario prevalente. Quando le discinesie interessano il tronco diventano molto fastidiose e, se molto intense, possono provocare perdita di equilibrio e cadute frequenti. Se divengono molto invalidanti, tanto da interferire con i movimenti volontari, possono richiedere prestazioni sanitarie urgenti, incluso il ricovero ospedaliero.

Esiste poi una difficoltà d'inquadramento clinico per il neurologo, a causa della transizione complessa tra i movimenti involontari osservati all'inizio dell'azione della levodopa e quelli che sono presenti nella fase di picco dose. Infatti, la presentazione clinica delle discinesie può variare nel corso della giornata. Ad esempio, un paziente che presenta delle discinesie di picco durante la mattinata o nel primo pomeriggio, può manifestare dei movimenti involontari molto intensi, di tipo distonico, che possono prolungarsi durante tutto il pomeriggio. Alcuni considerano questi fenomeni discinesie di picco molto intense, mentre altri

sostengono che esse sono discinesie bifasiche che si prolungano per più ore.

Pertanto, è necessaria una buona collaborazione delle persone con Parkinson con il neurologo di fiducia. La compilazione di diari giornalieri, con indicazione precisa dell'ora, della dose dei farmaci assunti e della cronologia di comparsa dei movimenti involontari, può risultare molto utile.

Strategie terapeutiche

Il trattamento delle discinesie è reso tanto più difficile per il fatto che non esistono mezzi validati per poterle misurare adeguatamente. Si ricorre abitualmente a scale di autovalutazione, non sempre ben compilate. Ove necessario, verrà effettuato dal neurologo un test con levodopa al mattino o un'osservazione diretta in regime di ricovero. Dopo aver meglio inquadrato il paziente, si potranno adottare delle strategie terapeutiche, anche se spesso non risolutive.

Trattamento delle discinesie di picco

I pazienti generalmente tollerano meglio la comparsa di movimenti involontari, quando lievi e non fastidiosi, piuttosto che l'accentuazione dei segni parkinsoniani. Tuttavia, se le discinesie divengono continue e intense, occorrerà tentare alcune soluzioni, quali : ridurre il dosaggio di ciascuna dose di levodopa, iniziando con 25 mg, modificare l'orario di somministrazione, aggiungere agonisti diretti della dopamina o sostituire la levodopa con agonisti diretti della dopamina ad alte dosi, amantadina (100-300 mg/die), propranololo (20 mg x 3/die). Altri farmaci promettenti, in corso di sviluppo, interagiscono con neurotrasmettitori come il glutammato, la serotonina o il sistema oppioide.

L'apomorfina, in bolo o in infusione continua, potrà essere utilizzata nei casi più gravi, prima di ricorrere, ove possibile alla stimolazione

elettrica cerebrale profonda subtalamica o pallidale. La stimolazione del nucleo pallido interno permette, in generale, di ottenere una regressione molto rapida delle discinesie (75%), senza modificazioni significative del trattamento antiparkinsoniano abituale, mentre la stimolazione del nucleo subtalamico permette di ridurre le discinesie parallelamente alla riduzione dei farmaci antiparkinsoniani (50%).

Gestione delle discinesie bifasiche e del primo mattino

Occorre adeguare le dosi (dosaggi singoli elevati di levodopa), suddividendo il farmaco in 4 somministrazioni giornaliere. Associare agonisti diretti della dopamina, benzodiazepine. Apomorfina e stimolazione subtalamica o pallidale andranno riservate ai casi resistenti.

Per la distonia del primo mattino, può risultare utile la somministrazione serale aggiuntiva di una dose di levodopa a lento rilascio o di un agonista diretto della dopamina a lunga emivita, controllando, tuttavia, che non compaiano allucinazioni o disturbi del sonno fastidiosi.

Prevenzione

Uno dei mezzi teorici per ritardare la comparsa delle discinesie è quello di utilizzare degli agonisti dopaminergici D2, come dimostrano studi effettuati nella scimmia e nell'uomo. Pur tuttavia è generalmente impossibile prolungare per una durata molto lunga detto trattamento, se non in casi rari, senza ricorrere all'uso della levodopa. Questa sarà mantenuta il più possibile a basse dosi. Una volta comparse le discinesie sarà possibile utilizzare al meglio gli agonisti diretti della dopamina, anche a dosi elevate.

Bibliografia

1. Agid Y, Chase T, Marsden D. Adverse reactions to levodopa: drug toxicity or progression of disease? *Lancet* 1998;351:851-852.
2. Facca A, Sanchez-Ramos J. High-dose pergolide monotherapy in the treatment of severe levodopa-induced dyskinesias. *Movement Disorders* 1996;11:327-341.
3. Marconi R, Lefebvre-Caparros D, Bonnet AM, Vidailhet M, Dubois B, Agid Y: "Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Phenomenology and pathophysiology". *Mov Disord* 1994; 9: 2-12.
4. Marsden CD, Parkes JD, Quinn N. Fluctuations of disability in Parkinson's disease – Clinical aspects. In : Marsden CD, Fahn S. eds. *Movement Disorders*. London: Butterworth Scientific, 1981: 96-122.
5. Muentner MD, Sharpless NS, Tyce GM, Darley FL. Patterns of dystonia ("I-D-I" and "D-I-D") in response to l-dopa therapy for Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc* 1977; 52:163-174.
6. Rascol O, David J, Brooks DJ, Amos D, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, for the 056 Study Group. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000;342:1484-91.
7. Zappia M, Oliveri RL, Montesanti R, Rizzo M, Bosco D, Plastino M, Crescibene L, Bastone L, Aguglia U, Gambardella A, Quattrone A. Loss of long-duration response to levodopa over time in PD: implications for wearing-off. *Neurology* 1999; 52:763-7
8. Uitti RY, Ahlskog JE. Comparative review of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 1996;5:369-388.