



GIORNATA NAZIONALE PARKINSON

27 NOVEMBRE 2021

Un'iniziativa promossa da



con il Patrocinio di



Incontro virtuale con Pazienti



GIORNATA NAZIONALE PARKINSON

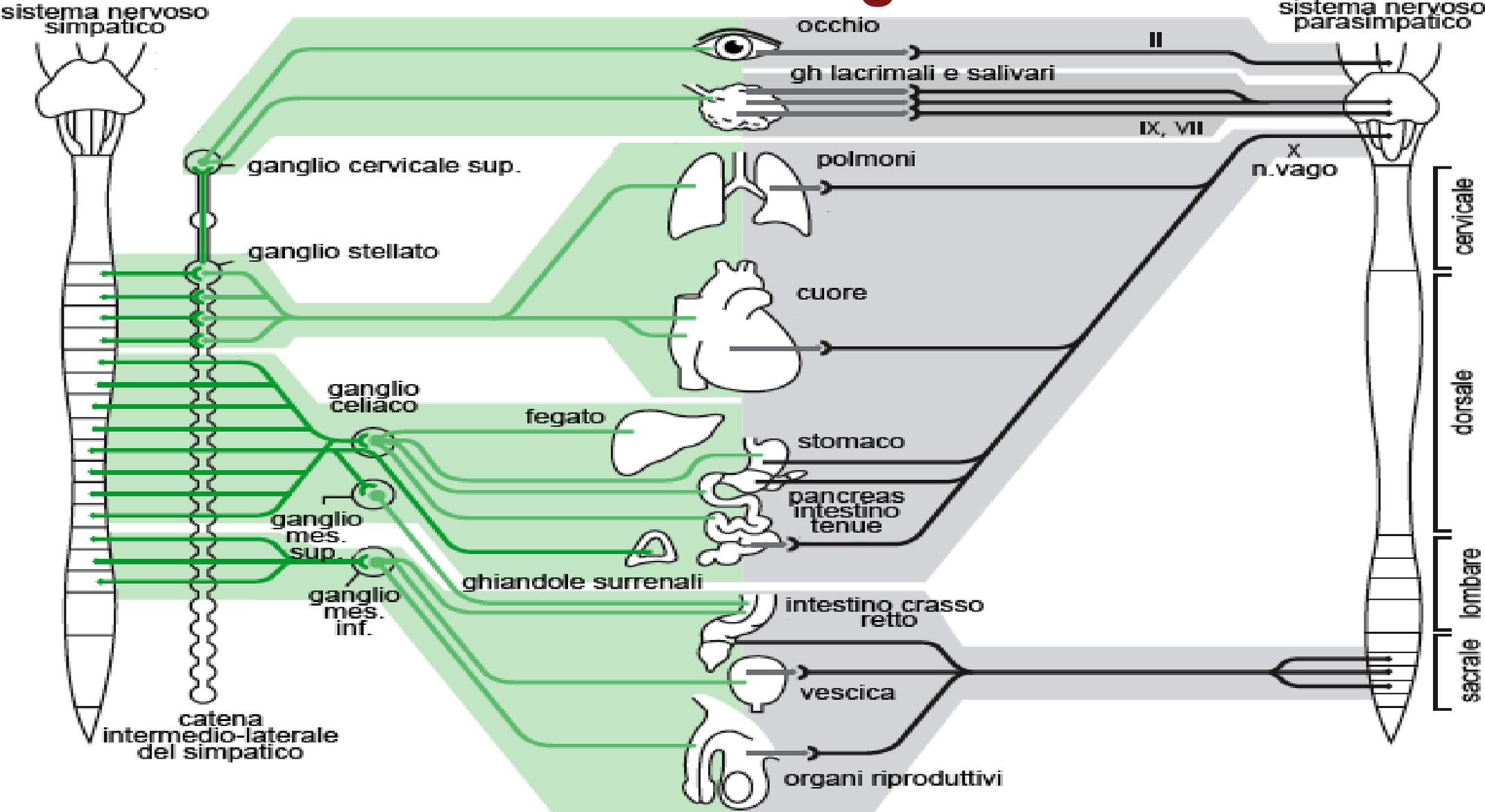
La disautonomia nella malattia di Parkinson

Dr Luca Baldelli, MD

UOC Clinica Neurologica Rete Metropolitana
NEUROMET

Direttore: Prof. Pietro Cortelli

Il Sistema nervoso vegetativo



Le disfunzioni vegetative sono una caratteristica chiave della Malattia di Parkinson e dei Parkinsonismi

- ▶ Le disfunzioni vegetative sono **frequenti** nei parkinsonismi
- ▶ Sono presenti disfunzioni vegetative **in tutti i parkinsonismi**
- ▶ Causano **manifestazioni prominenti e invalidanti**
- ▶ Le disfunzioni autonome **hanno un importante valore prognostico.**

I nostri obiettivi oggi:

- ▶ **Disfunzione urinaria**
- ▶ **Disfunzione vegetativa cardiovascolare**
- ▶ **Disfunzione sessuale**
- ▶ **Disfunzione gastrointestinale**
 - Riconoscere i sintomi
 - Guidare il paziente nei processi diagnostici organizzati dal proprio medico
 - Illustrare le più frequenti terapie



Disfuzione Urinaria

Vescica neurogena

Il sito della lesione neurologica influenza il pattern di disfunzione del tratto urinario inferiore



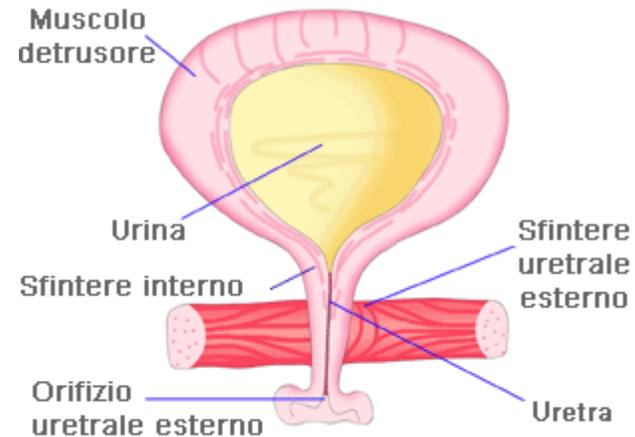
Suprapontine lesion

- **History:** predominantly storage symptoms
- **Ultrasound:** insignificant postvoid residual
- **Urodynamics:** detrusor overactivity

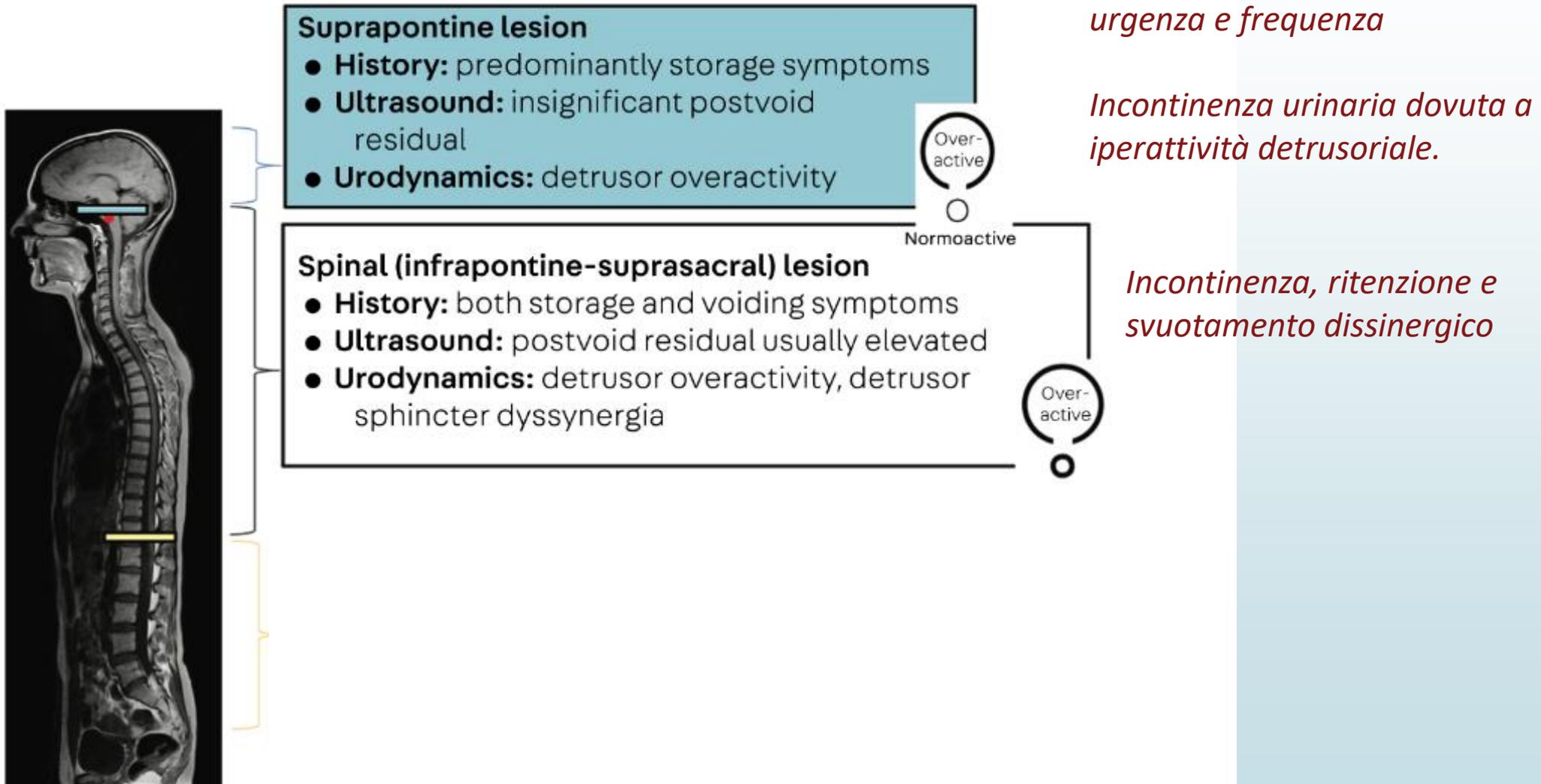
Over-active

Urgenza e frequenza

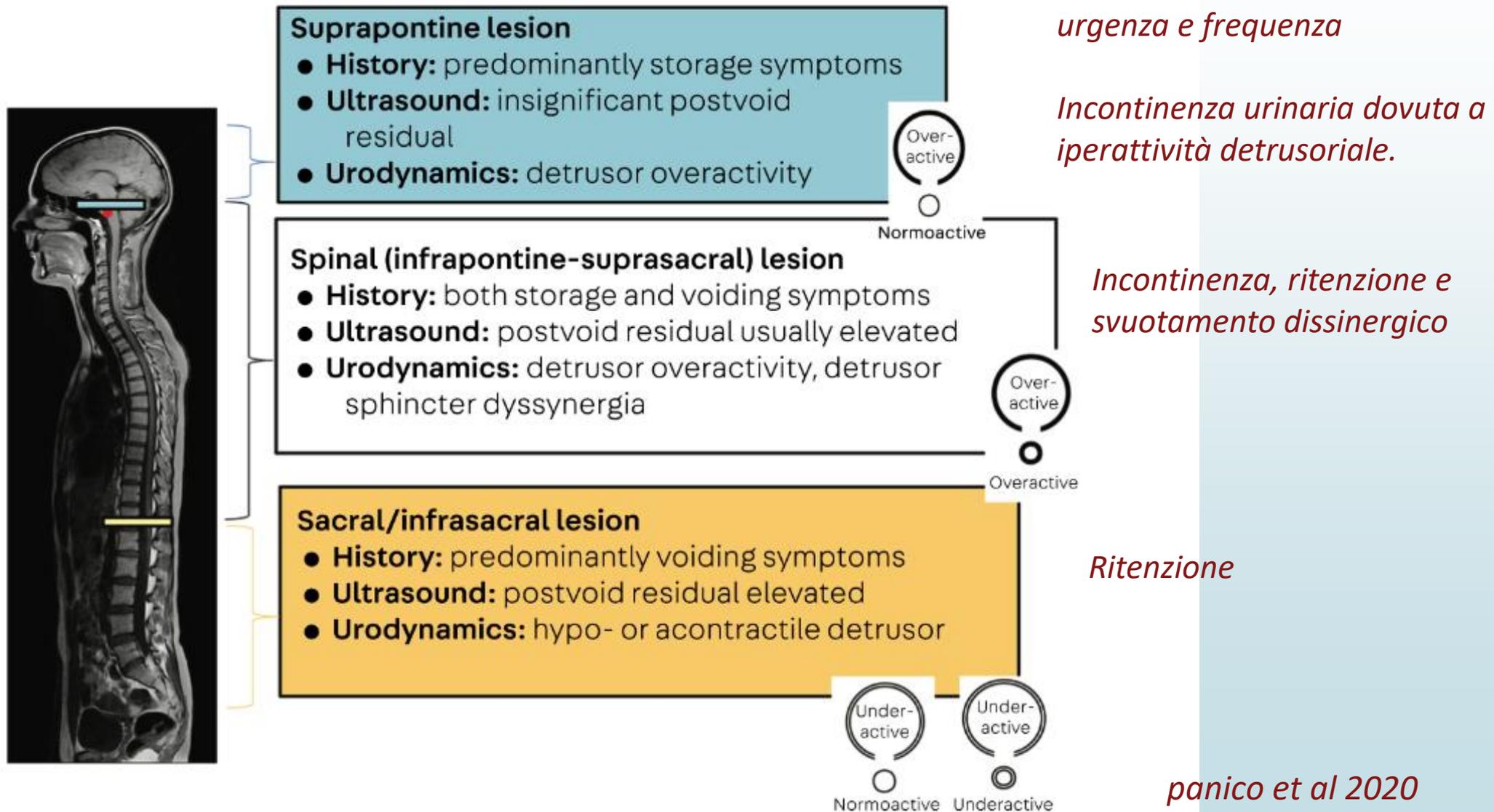
Incontinenza urinaria dovuta a iperattività detrusoriale.



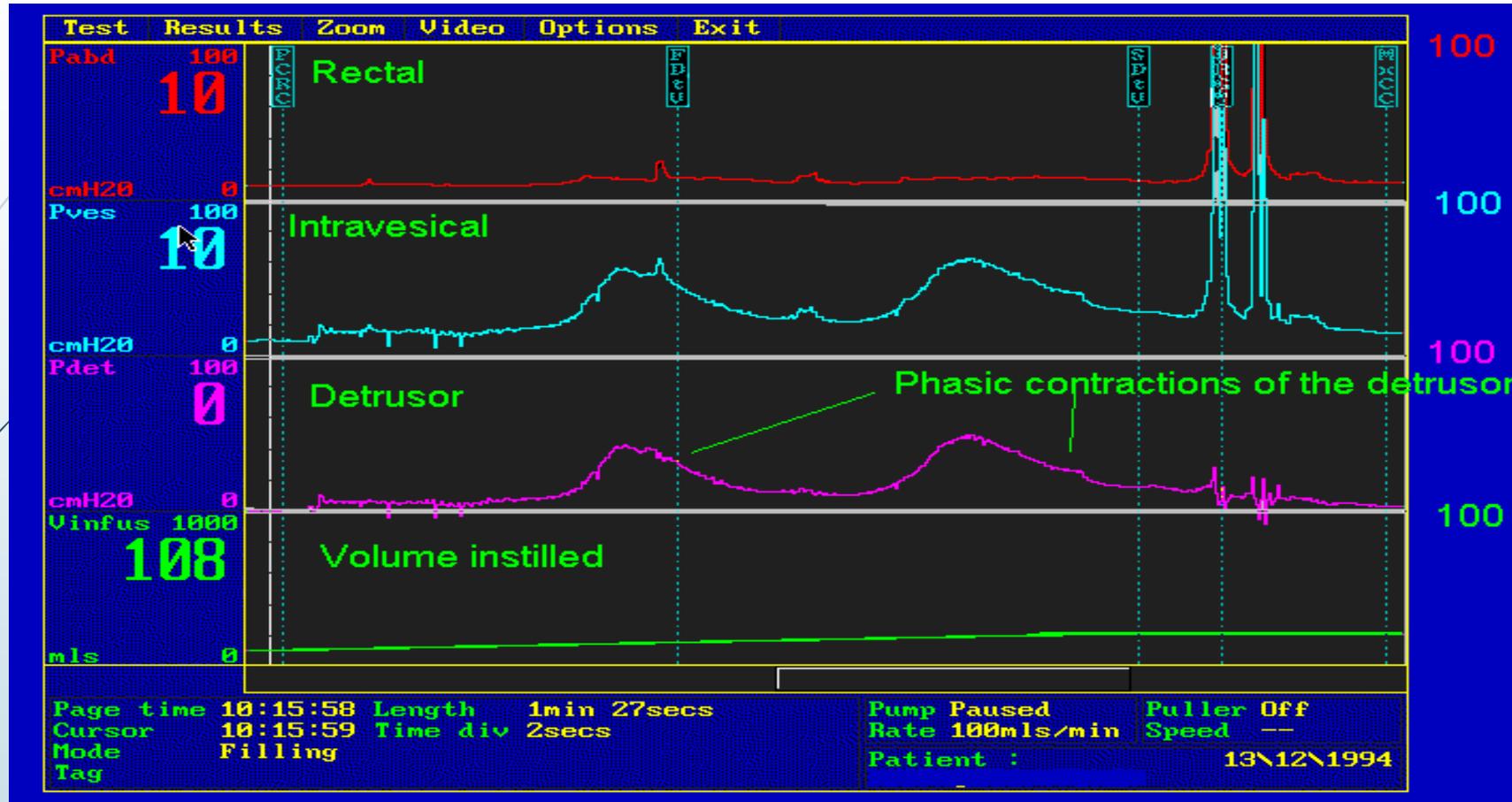
Il sito della lesione neurologica influenza il pattern di disfunzione del tratto urinario inferiore



Il sito della lesione neurologica influenza il pattern di disfunzione del tratto urinario inferiore



detrusore iperattività

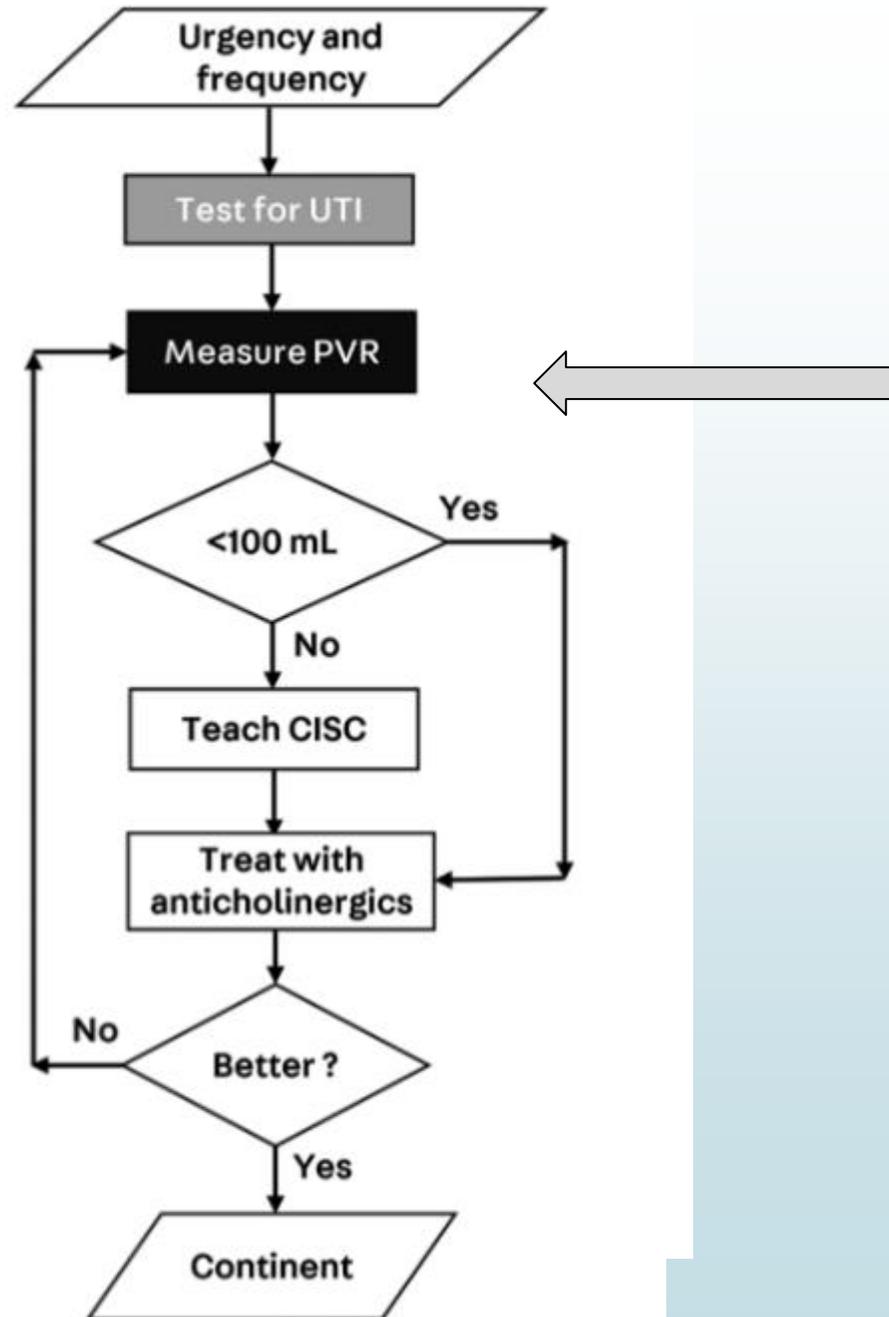


GESTIONE DELLA VESCICA IPERATTIVA

PMV = volume residuo postmizionale

CISC = autocateterismo intermittente pulito

Valutazione urologica



Scansione della vescica



panico et al 2020
Winge e Fowler 2006

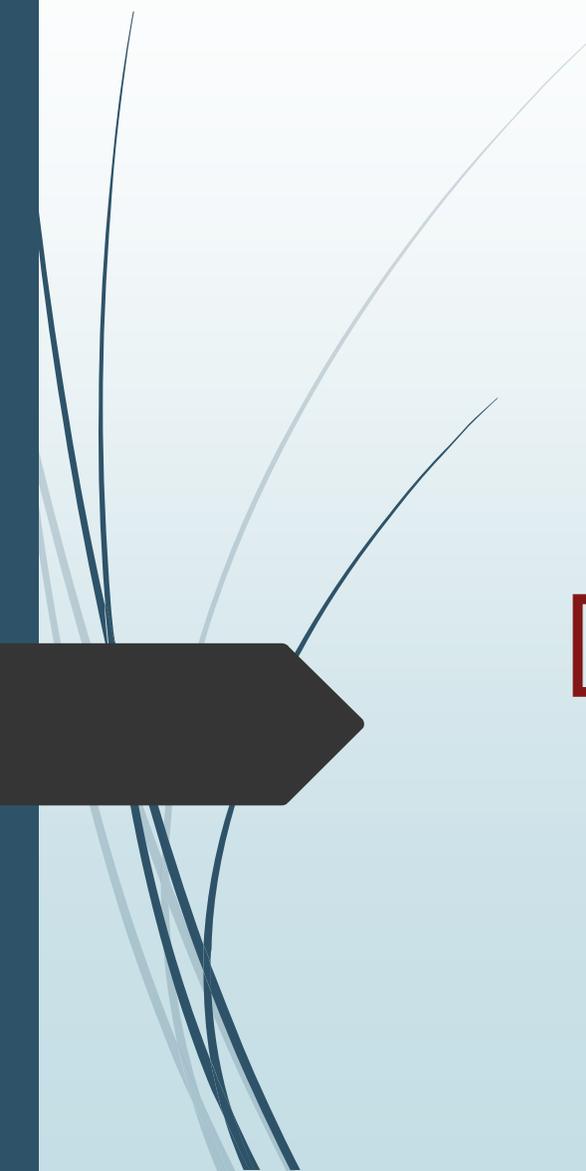
VESCICA IPERATTIVA - *Trattamento*

DROGA	MECCANISMO DI AZIONE	DOSE	EFFETTI COLLATERALI
ossibutinina tolterodina Darifenacina Solifenacina Fesoterodina propantelina	Agente anticolinergico (antimuscarinico)	2,5 – 20 mg/giorno 20 – 40 mg/giorno 2 – 4 mg/giorno 7.5 – 15 mg/giorno 5 – 10 mg/giorno 4 – 8 mg/giorno 15 – 45 mg/giorno	Bocca secca, visione offuscata, Tachicardia, Costipazione, <u>cognizione alterata e confusione</u> <i>Cautela negli anziani con deficit cognitivo</i>
Mirabegron	β_3 agonista adrenergico	25 – 50 mg/giorno	Palpitazioni, ipertensione, ritenzione urinaria

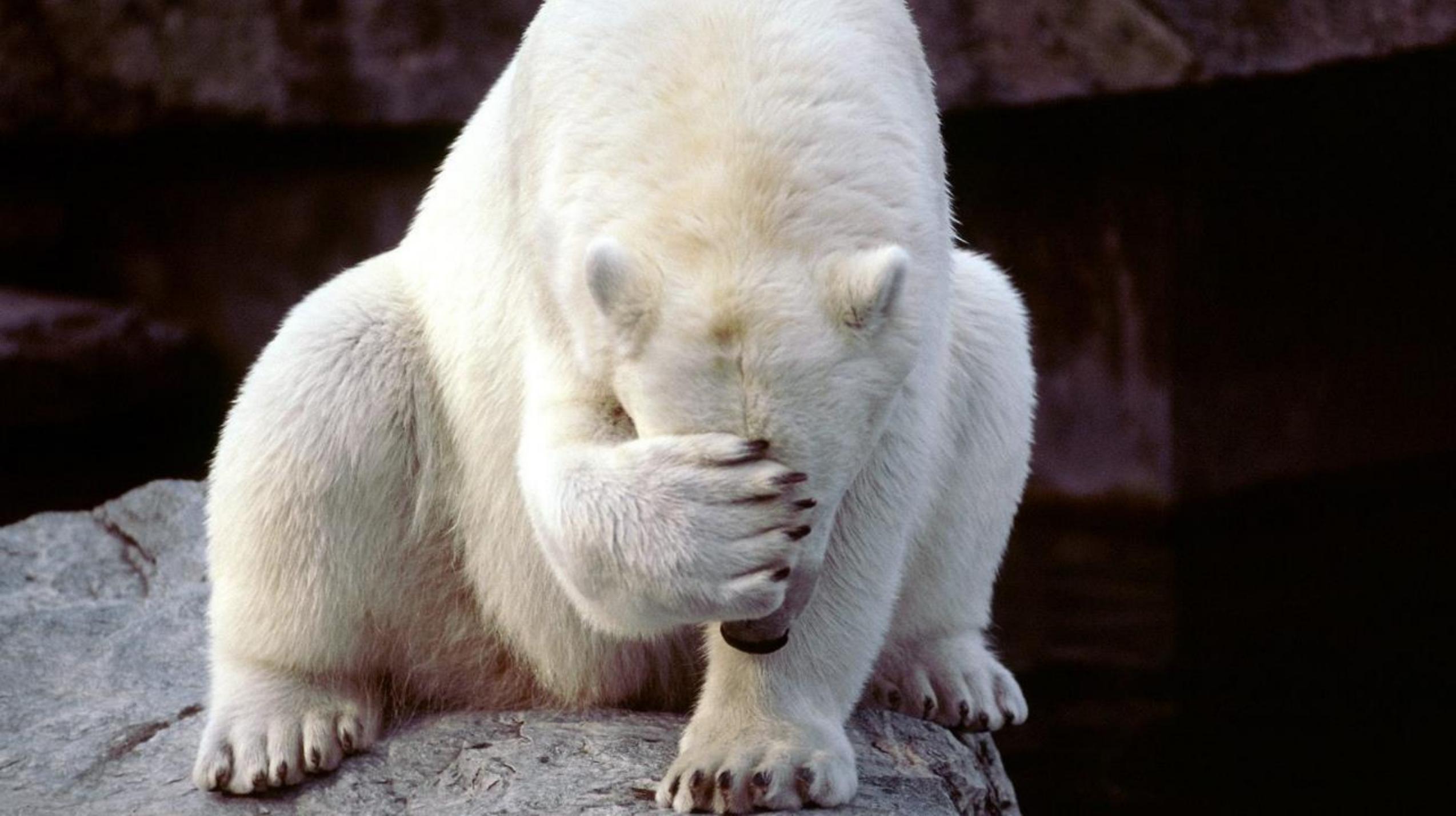


VESCICA IPERATTIVA – *Trattamento (2)*

- Iniezione detrusoriale di tossina botulinica
- Neuromodulazione
- Chirurgia (cistoplastica)
- Trattamento dopaminergico (?)



Disfunzione sessuale





Opzioni di trattamento

- Affrontare i fattori psicogeni (ansia, depressione, stress)
- Evitare i farmaci che potrebbero indurre la disfunzione erettile e ridurre la libido (ad es. beta-bloccanti)
- Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (**sildenafil**, tadalafil)
- Dispositivi con pompaggio a vuoto
- Iniezioni di prostaglandine intracavernose o intrauretrali (alprostadil)
- Posizionamento chirurgico di protesi peniene
- Apomorfina iniezioni sottocutanee

Zesiewicz et al 2010, Batla et al 2016, Palma et al 2018, seppi et al 2019



Disfunzione gastrointestinale

Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease

Ronald F Pfeiffer

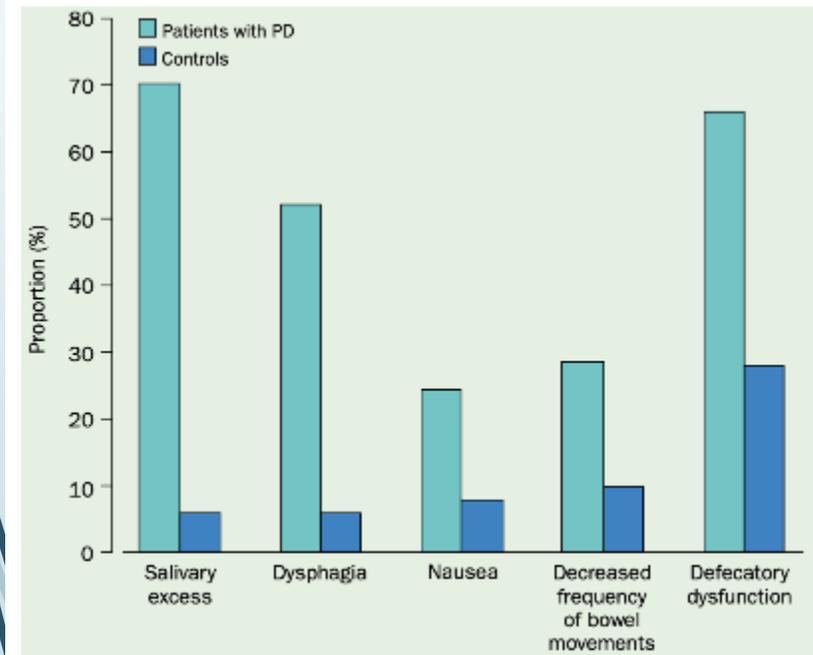


Figure 2. Gastrointestinal symptoms in PD. Adapted with permission from Wiley-Liss Inc, a subsidiary of John Wiley and Sons Inc.³

Mouth

Pooling of saliva and problems with movements needed to brush teeth can cause dental dysfunction. Motor effects cause jaw tremors.

Oesophagus

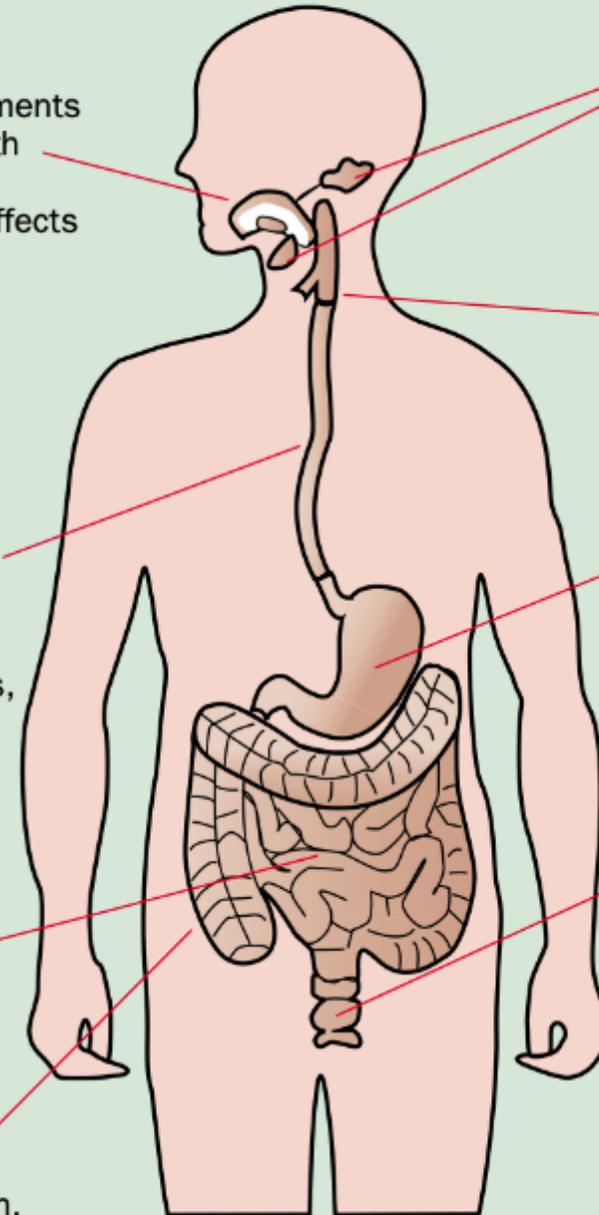
Symptoms of oesophageal dysphagia include slow oesophageal transit, segmental oesophageal spasm, spontaneous contractions of proximal oesophagus, air trapping, aperistalsis, and gastro-oesophageal reflux

Small Intestine

Dilatation

Colon

Colonic dysmotility, constipation, megacolon, volvulus, and bowel perforation.



Salivary glands

Reduced saliva production, but low swallowing frequency causes drooling.

Pharynx

Oropharyngeal dysphagia increases risk of aspiration.

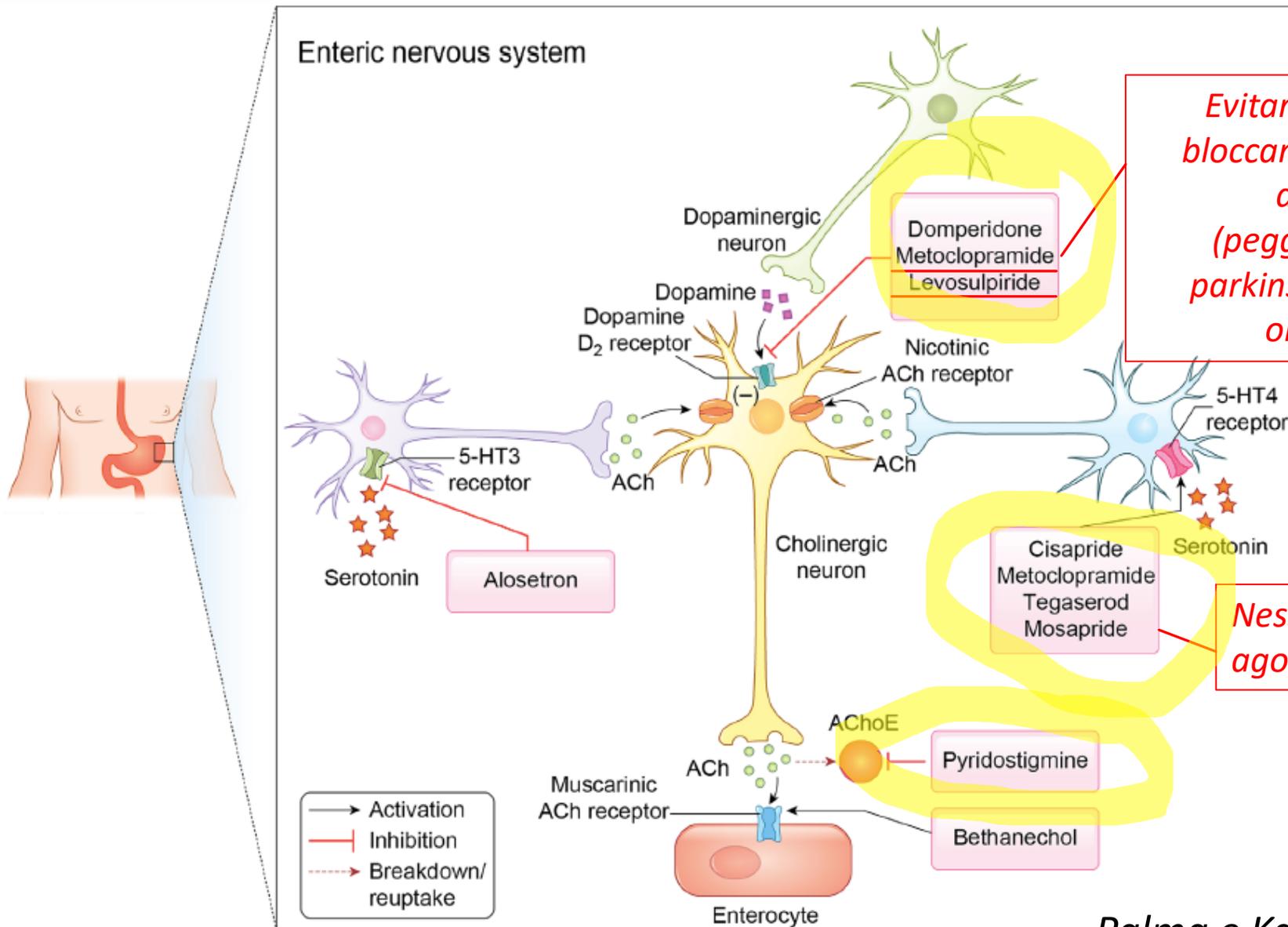
Stomach

Impaired gastric emptying (gastroparesis) cause nausea, bloating, early satiety, and weight loss.

Rectum

Anorectal dysfunction leads to difficulty with defecation

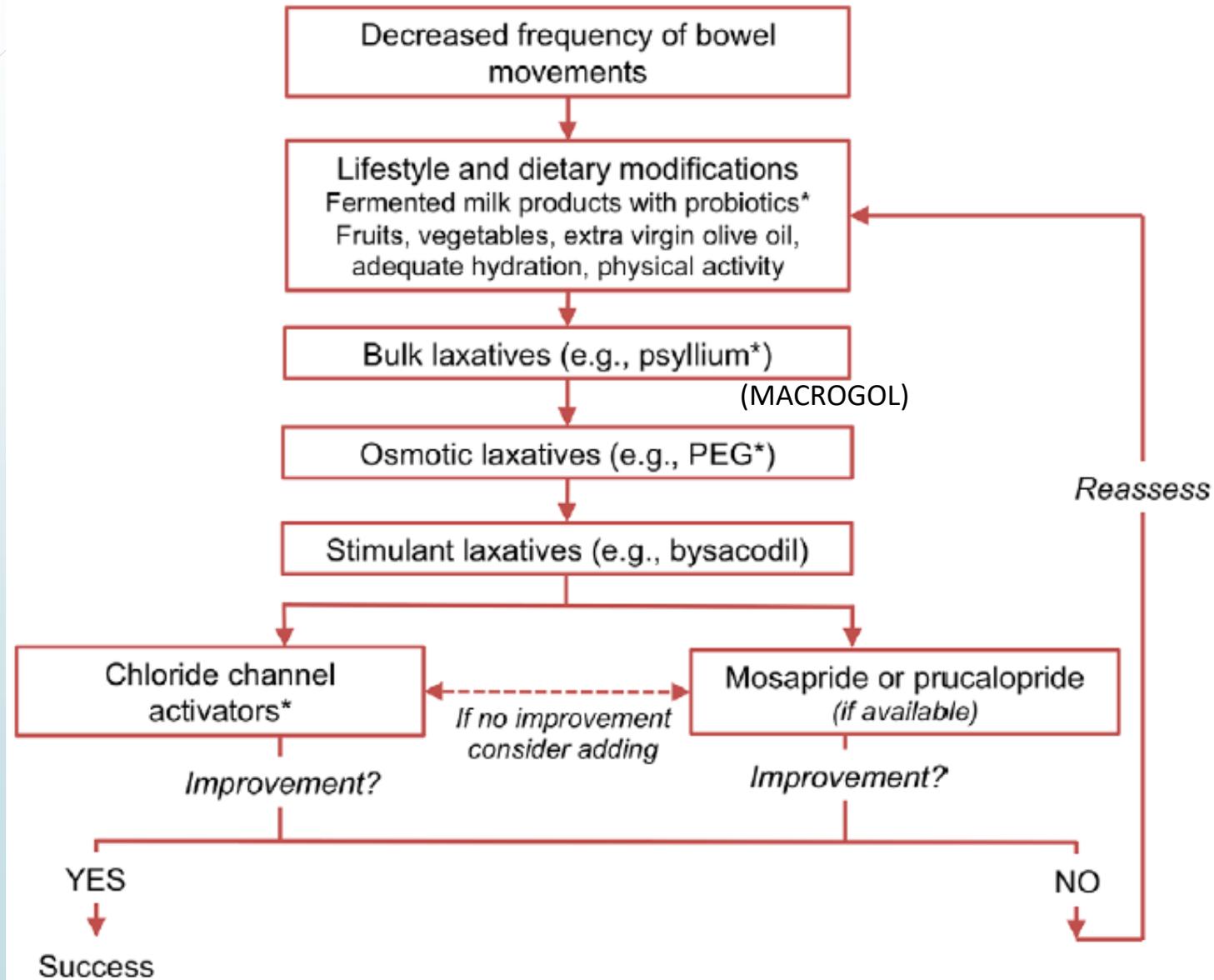
Gastroparesi - *Trattamento*

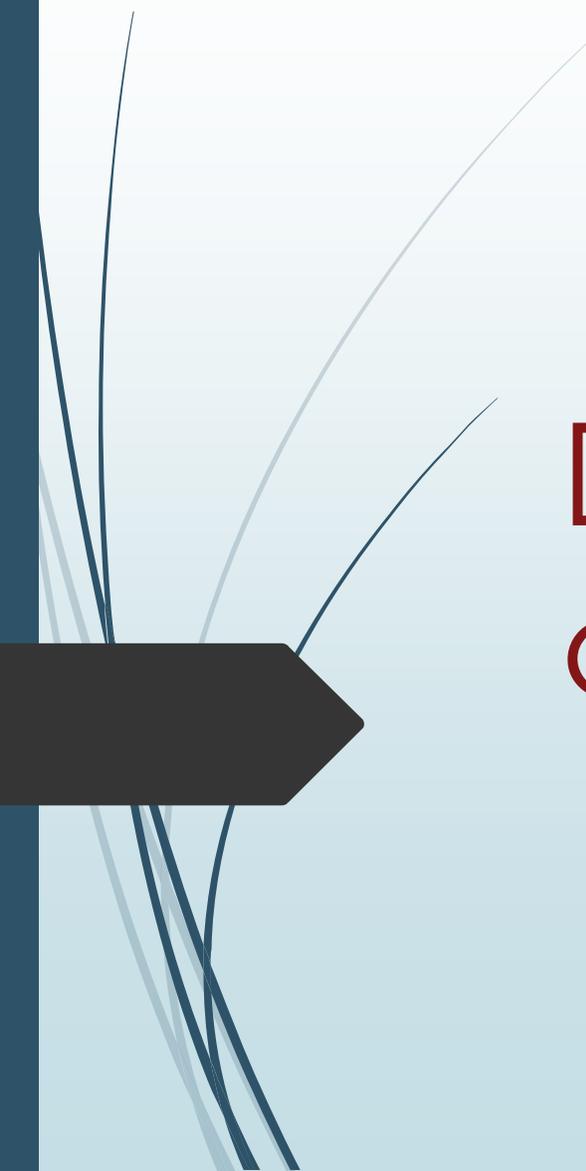


Evitare di assumere bloccanti centrali della dopamina (peggioramento di parkinsonismo e ipot. ortostatica)

Nessun dato per gli agonisti della serotonina

Stipsi - *Trattamento*



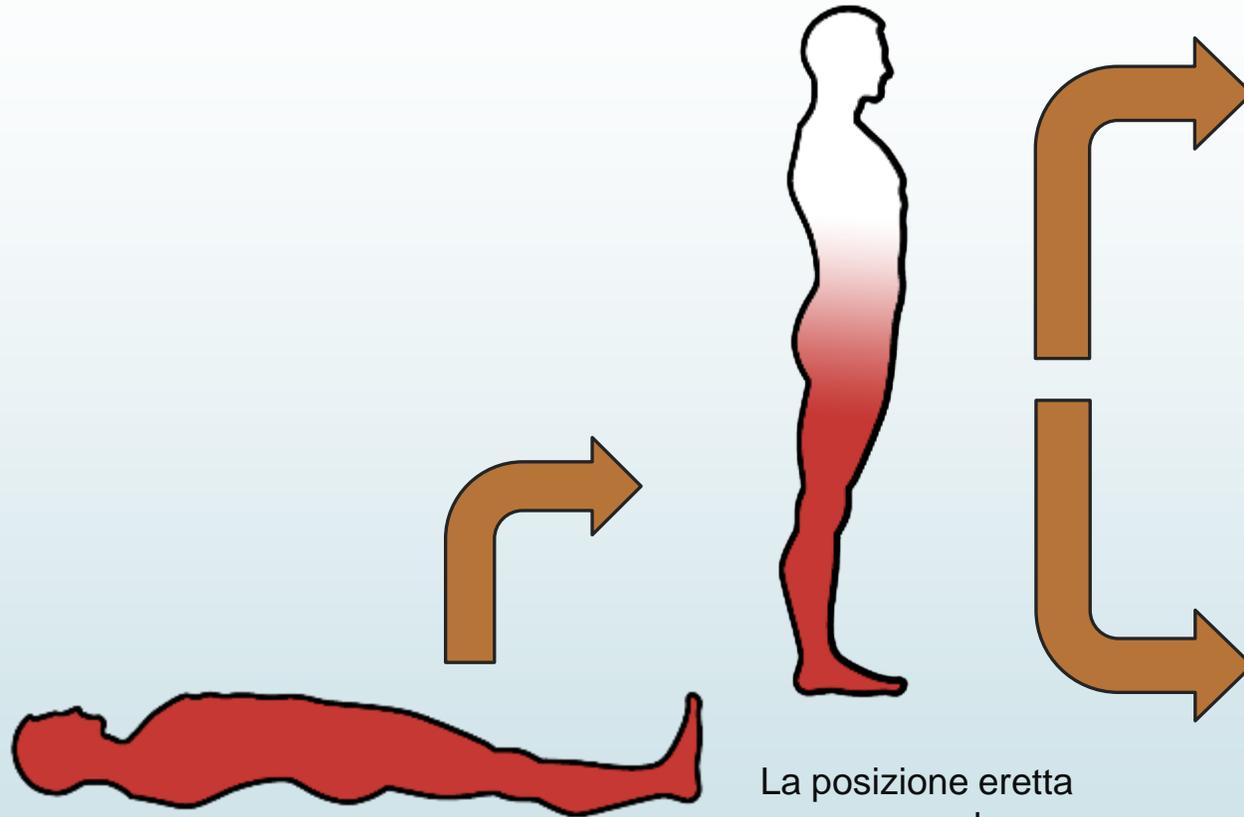


Disfunzione cardiovascolare

Definizione

- ▶ Si definisce IPOTENSIONE ORTOSTATICA una caduta della pressione arteriosa sistolica di almeno 20 mmHg e/o di 10 mmHg della pressione arteriosa sistolica diastolica entro 3 minuti dall'acquisizione della stazione eretta

Risposta emodinamica all'ortostatismo



Il volume e la pressione del sangue in posizione supina è distribuito uniformemente in tutto il corpo

La posizione eretta provoca la traslocazione di 500-700 ml di sangue agli arti inferiori, causando una caduta della pressione sopra il livello del cuore.



Soggetto sano

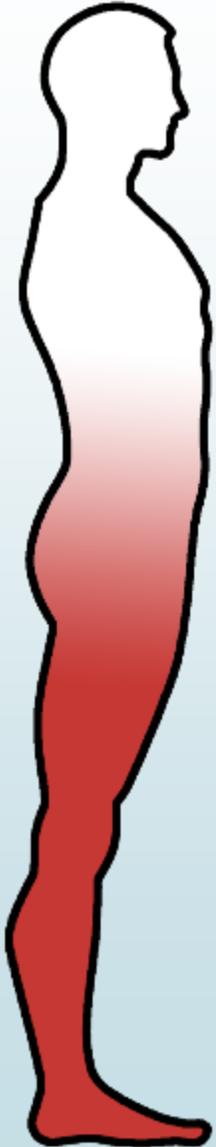
Il meccanismo di compensazione ridistribuisce il volume del sangue e ripristina i valori della pressione sanguigna



Ipotensione ortostatica

La deplezione del volume e/o la vasocostrizione periferica alterata possono causare una riduzione della pressione sanguigna e ipoperfusione

Ipotensione ortostatica sintomi



- **ipoperfusione cerebrale**
 - vertigini/stordimento
 - disturbi visivi (offuscamento della vista, visione offuscata)
 - rallentamento cognitivo
 - sincope
- **ipoperfusione muscolare**
 - dolore da "appendiabiti"
 - Lombalgia
- **Ipo-perfusione cardiaca**
 - angina con arterie coronarie pervie
- **Ipo-perfusione polmonare**
 - affaticamento e dispnea
- **Ipo-perfusione dei reni**
 - Oliguria

i sintomi compaiono esclusivamente quando ci si alza in piedi e si attenuano quando si è seduti/sdraiati

CONSENSUS STATEMENT



Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS)

Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH)

In pazienti con comprovata ipertensione ortostatica, l'IPERTENSIONE SUPINA è definita come PAS \geq 140 mmHg e/o PAS \geq 90 mmHg misurata dopo almeno 5 minuti di riposo in posizione supina.

	Lieve	Moderata	Grave
PAS (mmHg)	140-159	160-179	\geq 180
PAD (mmHg)	90-99	100-110	\geq 110

Fanciulli, Jordan et al CAR 2018.

Conseguenze dell'ipertensione supina:

- ▶ Limita l'uso di agenti pressori
- ▶ Causa natriuresi e disidratazione
- ▶ Causa danni cronici agli organi



Domande e risposte: L'IPOENSIONE ORTOSTATICA È...



Condizione
rara?



Relativamente
frequente?

Ipotensione ortostatica (OH) è riportata in..

- ▶ 20% dei pazienti di età superiore ai 65 anni (*Rutan 1992*)
- ▶ 25% dei pazienti che si presentano con sincope nel pronto soccorso (*Sarasin, 2002*)
- ▶ circa il 30% dei pazienti con PD (*Velseboer 2011*)
- ▶ L'OH nella malattia di Parkinson è solitamente lieve e più comune negli stadi avanzati della malattia (*Lipp 2009, Kimpinski 2012*)

Ipotensione ortostatica

Causa identificabile?

Droghe ?

ipovolemia?

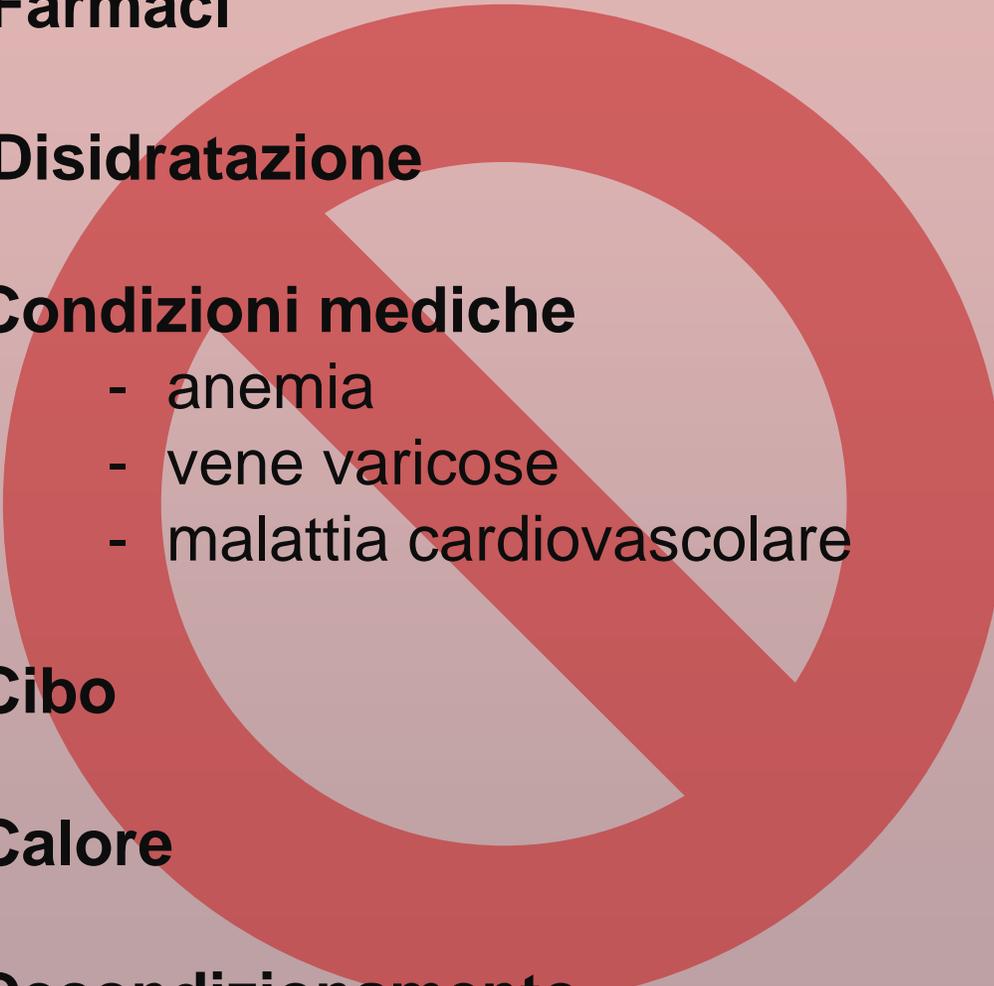
Insufficienza cardiaca?

decondizionamento/insufficienza venosa?

Sì

OH non neurogena

FATTORI CAUSANTI/ AGGRAVANTI:

- **Farmaci**
 - **Disidratazione**
 - **Condizioni mediche**
 - anemia
 - vene varicose
 - malattia cardiovascolare
 - **Cibo**
 - **Calore**
 - **Decondizionamento**
- 

Ipotensione ortostatica (OH) neurogena

- Parkinson
- Parkinsonismi
- isolata
- **Polineuropatie**
 - Diabete mellito
 - Amiloidosi
 - Ganglionopatie autoimmuni
 - Malattie paraneoplastiche
- **Lesioni del midollo spinale**

Ipotensione ortostatica

Causa identificabile?

*Droghe ?
ipovolemia?
Cardiaco pompa fallimento?
decondizionamento/Venoso mettere in comune?*

NO

SÌ

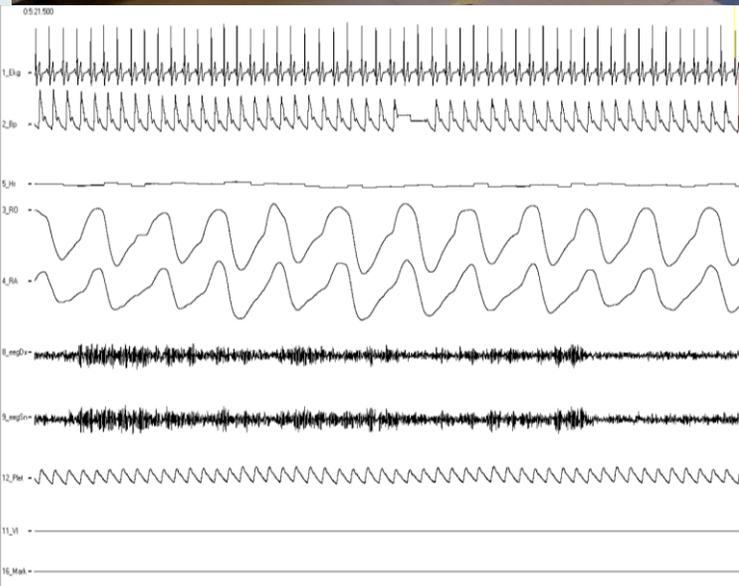
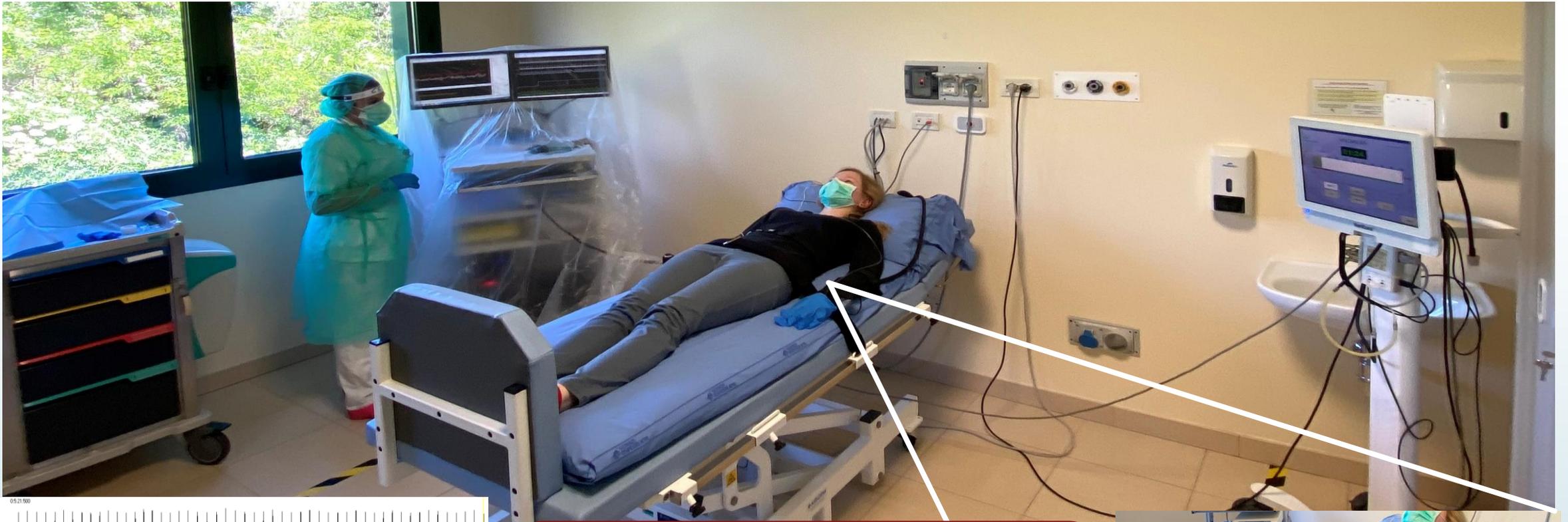
OH neurogena

OH non neurogena

Marcatori di
insufficienza
vegetativa
cardiovascolare?

?

**Trattamento
Prognosi**

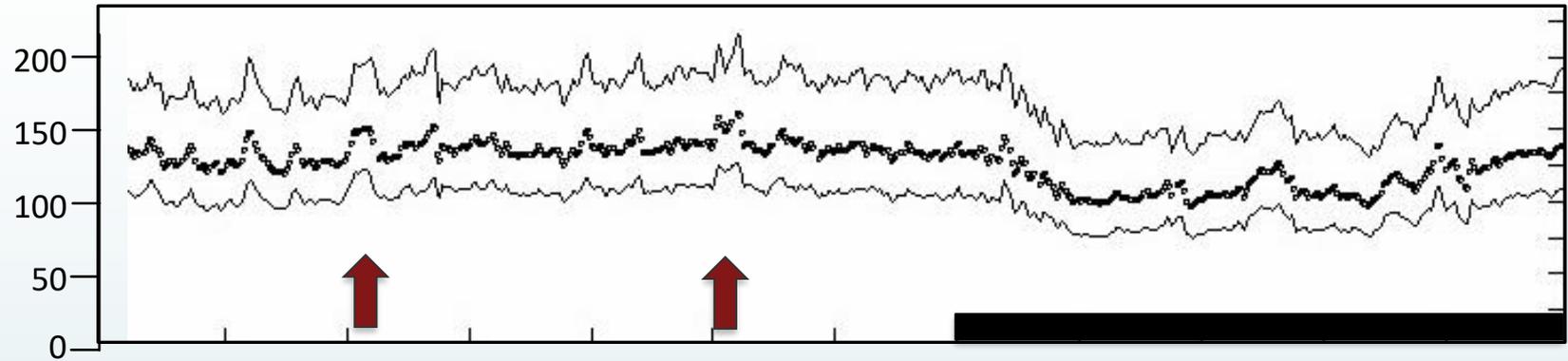


- ## Protocol
- **Tilt test**
 - **Manovra di Valsalva**
 - **Respiro profondo**
 - **Cold Face**
 - **Esercizio isometrico**

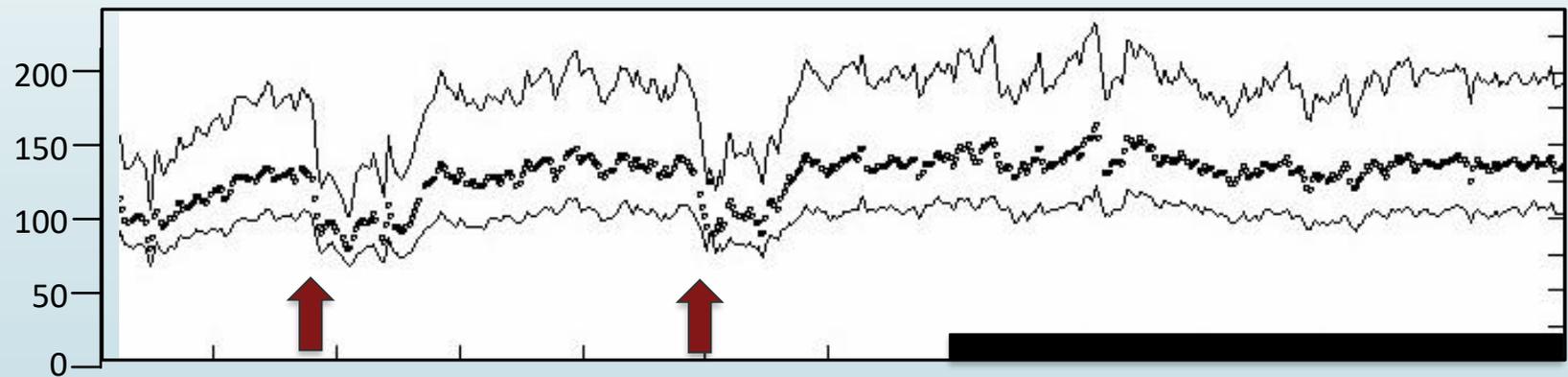


Holter pressorio

Controllo sano, 65 y.o.



Parkinsonismo, 74 y.o.



Quali sono i principi di trattamento?

Ridurre
frequenza e
gravità dei
sintomi

~~Normalizzare i
valori pressori~~

Un processo in 4 fasi per il trattamento dell'OH

1. Revisione dei Farmaci



Modificare o rimuovere i farmaci che possono causare o peggiorare l'OH

- **Antagonisti alfa-1 adrenergici**
- **Agenti dopaminergici**
- **Antidepressivi (in particolare agenti triciclici)**
- **Anticolinergici Agenti antipertensivi Riduttori di precarico**
- **Diuretici**
- **Nitrati**
- **Inibitori della fosfodiesterasi E5**
- **vasodilatatori**
- ..

Gibbons et al. 2017

Un processo in 4 fasi per il trattamento dell'OH

1. Revisione dei farmaci



Modificare o rimuovere i farmaci che possono causare o peggiorare l'OH

2. Misure non farmacologiche



Fluidi, sale, calze compressive, bendaggi addominali, esercizio

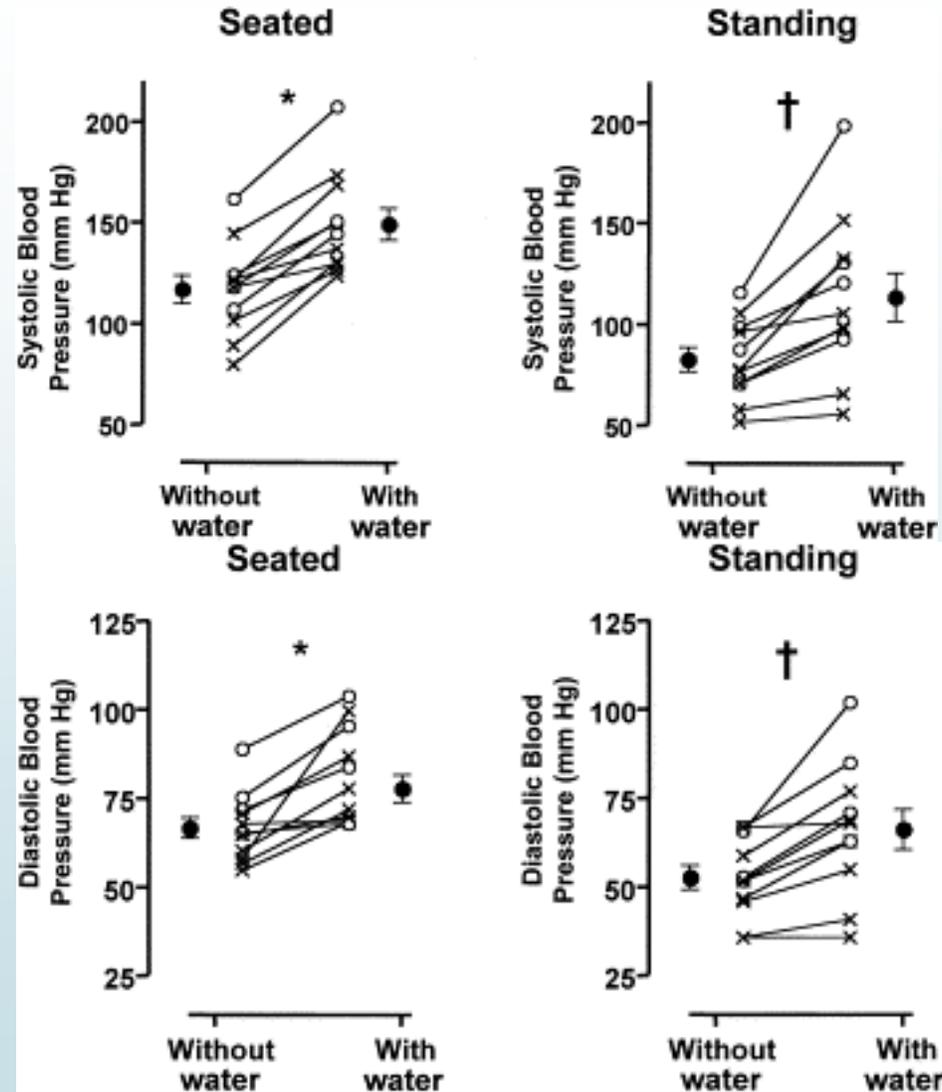
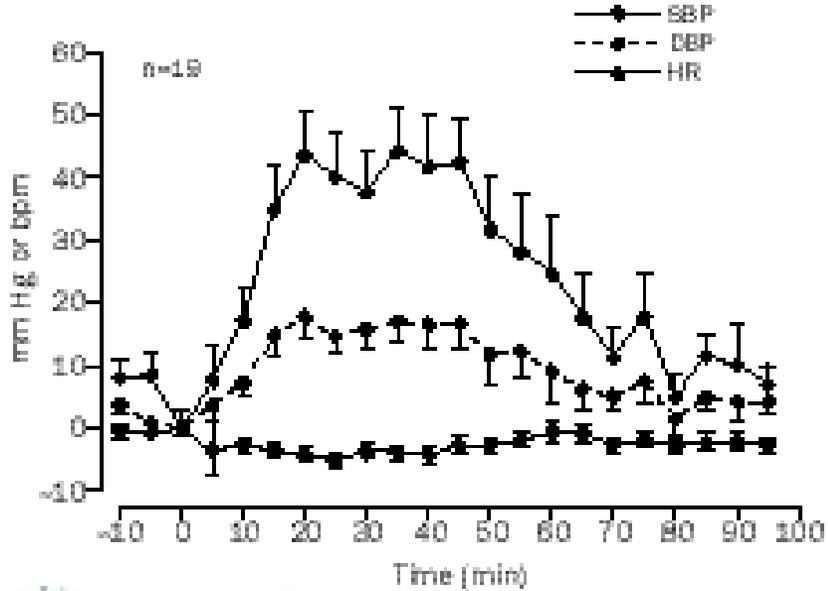
Gibbons et al. 2017

Un processo in 4 fasi per il trattamento dell'OH

2. Misure non farmacologiche

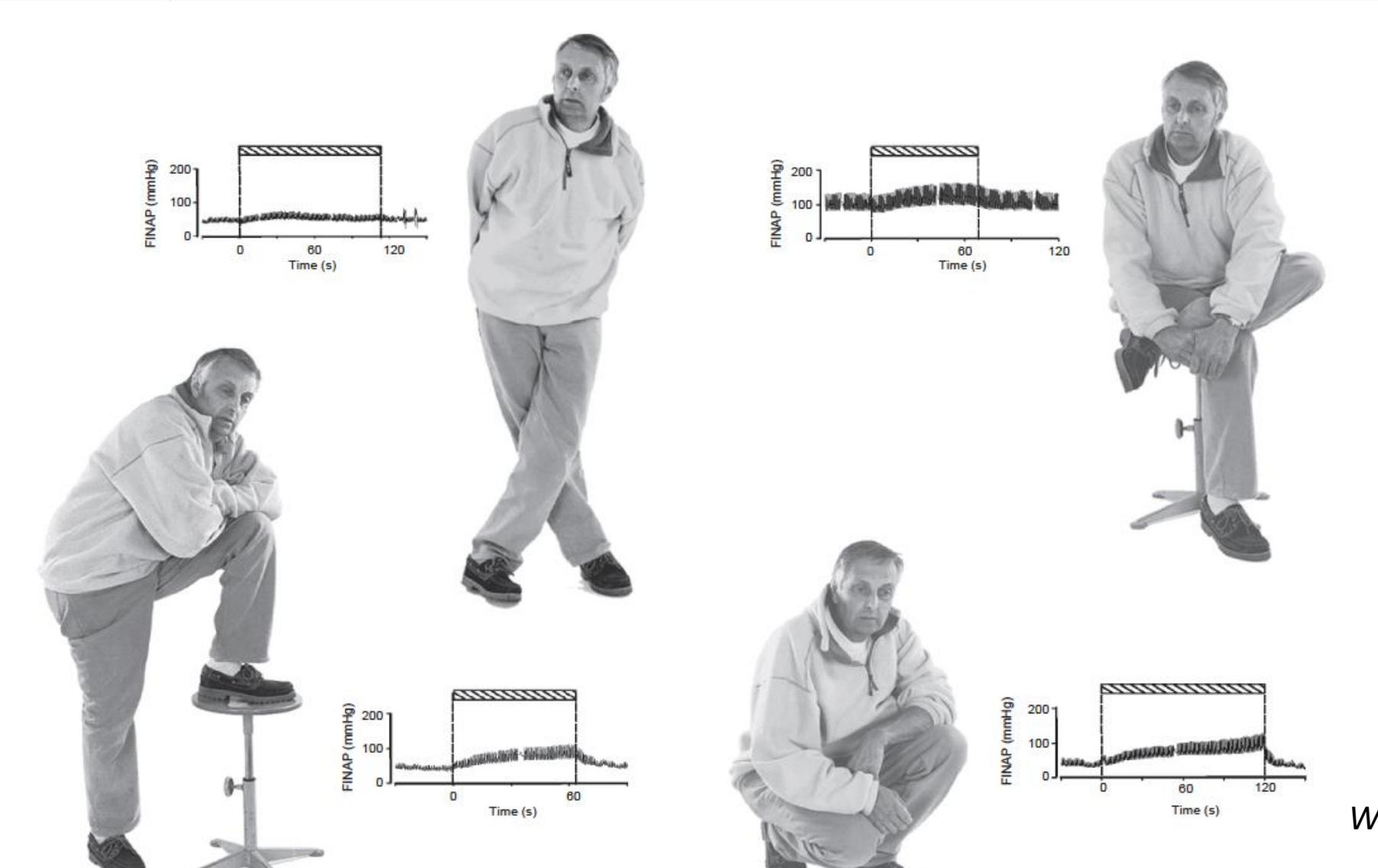
- **Aumentare l'assunzione di acqua (2-2,5 L/giorno)**
- **Adeguate apporto di sale**
- **Utilizzare indumenti compressivi (leganti addominali)**
- **Sollevarre la testata del letto per dormire**
- **Fare piccoli pasti con meno carboidrati**
- **Evitare aumenti della temperatura corporea**
- **Evitare sforzi o manovre che aumentino la pressione intratoracica**

Effetto pressorio dell'acqua



Jordan J et al. Lancet 1999; Shannon et al. Am J Med. 2002

Contro-manovre fisiche





Un processo in 4 fasi per il trattamento dell'OH

1. Revisione dei
Farmaci



Modificare o
rimuovere i farmaci
che possono causare
o peggiorare l'OH

2. Misure non
farmacologiche



Acqua, sale, calze
compressive,
bendaggi
addominali,
esercizio

3. Misure
Farmacologiche



Fludrocortisone,
midodrina,
droxidopa,
piridostigmina

Gibbons et al. 2017

Un processo in quattro fasi per il trattamento dell'OH

3. Misure farmacologiche

Farmaco approvato dalla FDA

- **Midodrine**
 - un agonista α 1-adrenergico
 - 2,5-7,5 mg TID (ore di veglia)
 - effetti collaterali: ipertensione supina, prurito cutaneo e ritenzione urinaria. Cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca e insufficienza renale cronica
- **Droxidopa**
 - pro-farmaco che viene convertito in noradrenalina
 - 100-600 mg TID (ore di veglia)
 - effetti collaterali: mal di testa, vertigini, nausea, affaticamento e ipertensione supina. Cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca e insufficienza renale cronica

Gibbons et al. 2017

Un processo in quattro fasi per il trattamento dell'OH

3. Misure Farmacologiche

Farmaci off-label

- **Fludrocortisone**
 - Mineralcorticoide espansione del volume ematico intravascolare
 - 0,1–0,2 mg/giorno
 - effetti collaterali: ipertensione supina, ipokaliemia, e edema. Cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.
- **piridostigmina**
 - l'inibitore dell'acetilcolinesterasi potenzia la neurotrasmissione a livello delle sinapsi colinergiche periferiche amplificando l'aumentata attività del nervo simpatico in risposta allo stress ortostatico.
 - 30-60 mg da una a tre volte al giorno
 - effetti collaterali: crampi addominali, diarrea, scialorrea, sudorazione eccessiva e incontinenza urinaria.

Un processo in quattro fasi per il trattamento dell'OH

1. Revisione dei Farmaci



Modificare o rimuovere i farmaci che possono causare o peggiorare l'OH

2. Misure non farmacologiche



Fluidi, sale, calze compressive, bendaggi addominali, esercizio

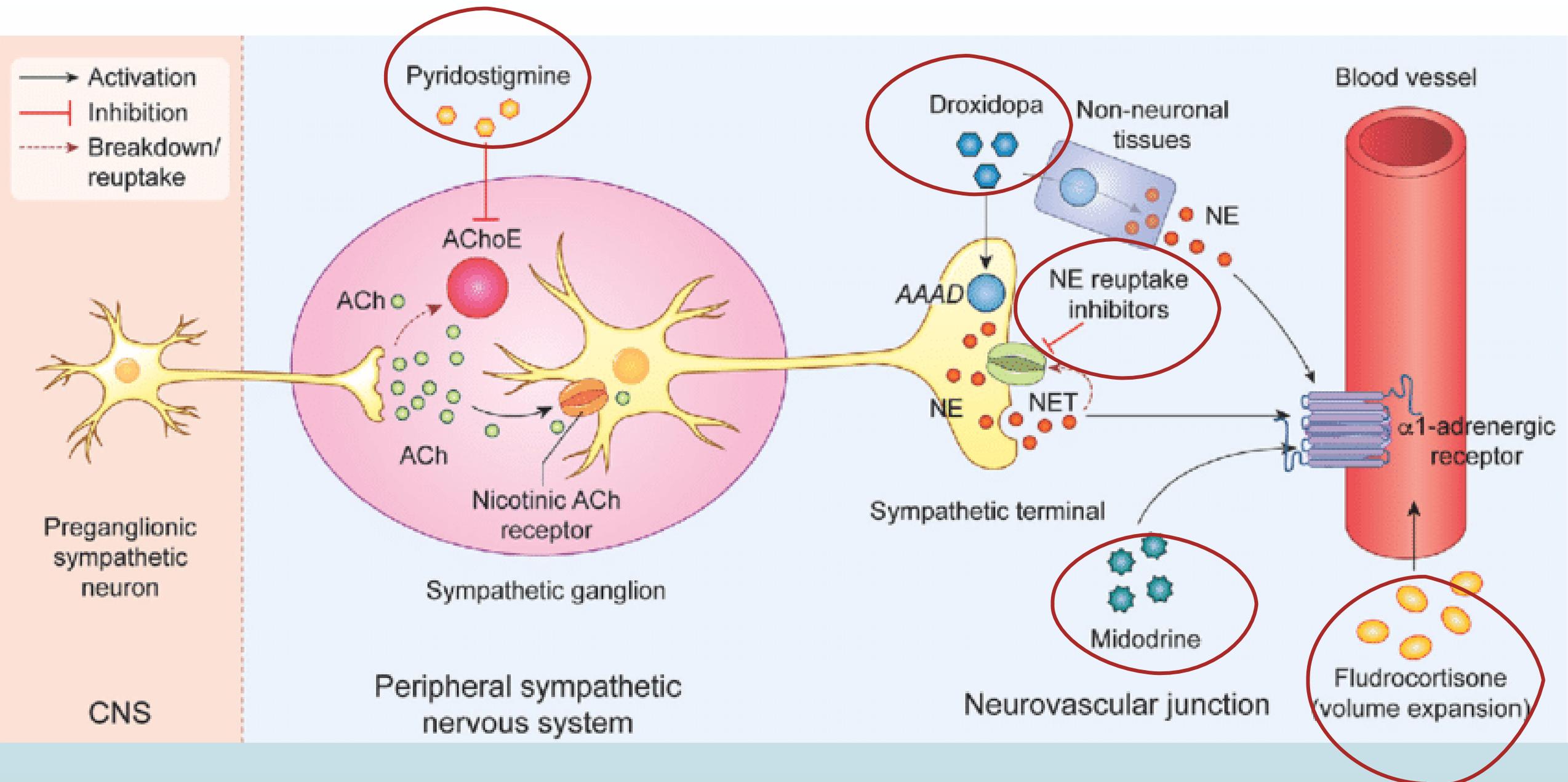
3. Misure farmacologiche



Fludrocortisone, midodrina, droxidopa, piridostigmina

4. Combinazione

Gibbons et al. 2017



Ipertensione supina: trattamento

Non farmacologico

NON sdraiarsi durante il giorno

Elevare la testata del letto di 30 cm

-diminuire la diuresi notturna

Pasto notturno/spuntini dolci

-indurre ipotensione postprandiale

Tempistica degli agenti pressori diurni

-Evitare gli agenti pressori prima di coricarsi (<4h)

Tener conto di **antipertensivo a breve durata d'azione prima di coricarsi**

- Captopril 25 mg
- Losartan 50 mg
- Nitroglicerina cerotto (0,1 mg/h)
- Clonidina (0,2 mg)

*Gibbons et al 2017
giordane et al 2019*

Domande e risposte: QUALE TRATTAMENTO DOVREBBE ESSERE PRIORITARIO?



Trattamento dell'ipertensione supina



Trattamento dell'ipotensione ortostatica neurogena

Grazie per l'attenzione!

Unity is Strength

