Casi clinici in Geriatria

Disturbi gastrointestinali nell'anziano e con malattia di Parkinson

Cesari P, Rolfi F

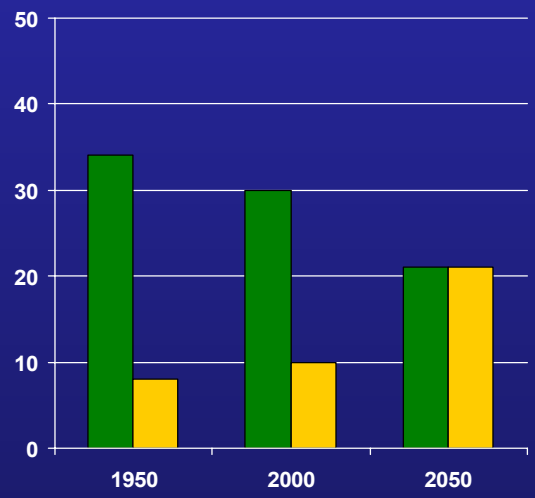
Servizio di Endoscopia Digestiva e Gastroenterologia Fondazione Poliambulanza di Brescia

Responsabile A Paterlini

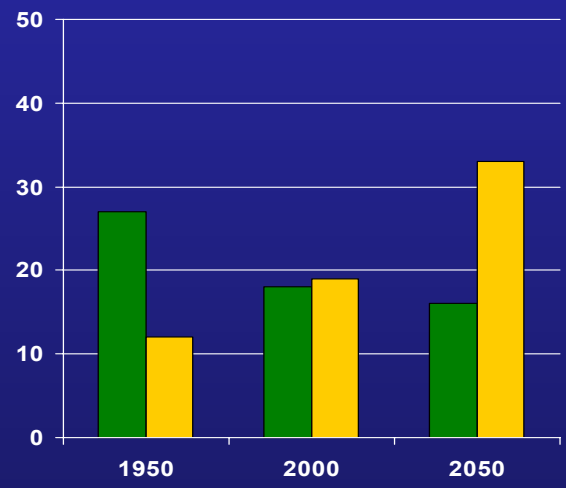
Brescia, 8 aprile 2005

La popolazione mondiale sta rapidamente invecchiando

Mondo



Nazioni più sviluppate



Età 0-14 anni

Età oltre 60 anni

Necessità sanitarie nel XXI secolo

- **Progressivo invecchiamento della popolazione**

(nel 2015 previsto un aumento del 25% di persone in età compresa tra 50 e 65 anni con un calo del 25% delle persone in età 20-30 anni)

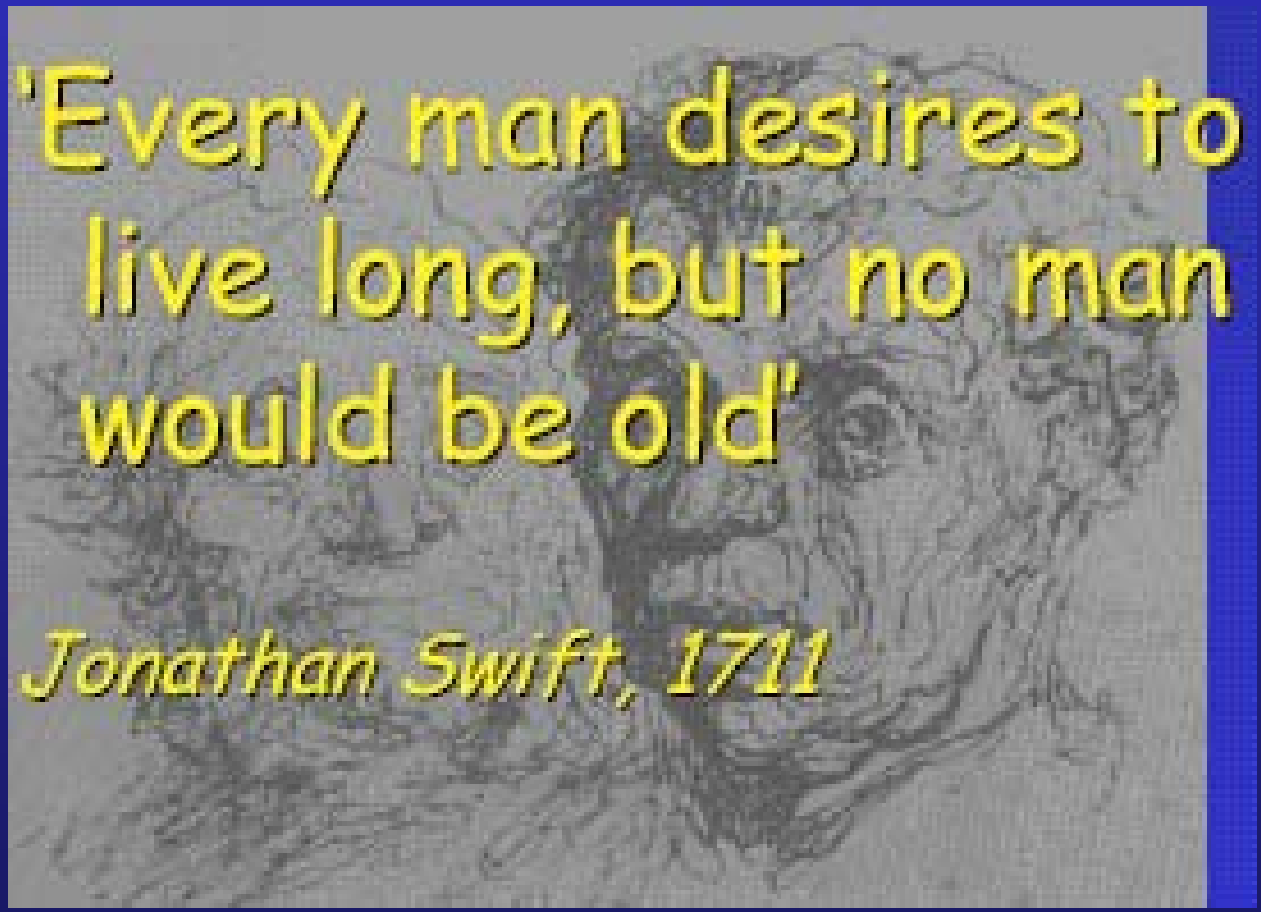
- **Maggiore incidenza di patologie croniche e degenerative**

- **Aumento dei costi sanitari**

- **Miglioramento della qualità di vita dell'anziano**

Invecchiamento

- Non possiamo arrestare il passare del tempo, l'età cronologica non può essere fermata o modificata.
- L'età biologica è rappresentata dalla molteplicità di processi biologici che accompagnano il passare del tempo e può essere modificata.


'Every man desires to live long, but no man would be old'
Jonathan Swift, 1711

Effetti fisiologici dell'invecchiamento

+

Eventi morbosi sovrapposti

Effetti dei farmaci

=

Indebolimento clinico in aree già a rischio legato all' età

Cambiamenti fisiologici del tratto GI con l'invecchiamento

- Diminuita motilità intestinale
- Diminuita tenuta ed elasticità della parete intestinale
- Atrofia gastrica con infiammazione dello stomaco, ipercrescita batterica piccolo intestino, diminuzione HCl, B12, Ca, Fe
- Peggioramento stato dentizione
- Diminuzione attività dei sensi: vista, olfatto e gusto

Invecchiamento e Deglutizione

- **Assenza dei denti:** masticazione difficoltosa
- **Alterata coordinazione orofaringea:** transito rallentato del bolo alimentare, ristagno a livello laringeo
- **Rilasciamento ritardato dello sfintere esofageo superiore:** il cibo va dove non dovrebbe!

Kern Ann Otol Rhinol Laryngol 1999

Cambiamenti associati all'età nelle funzioni GI

Studi negli anziani hanno documentato un significativo cambiamento in:

- **Deglutizione:** transito rallentato del bolo e occlusione vie aeree
- **Flusso ematico splancnico:** diminuito

Diminuito apporto ematico al tratto GI

- Età >70: flusso ematico splancnico diminuisce del 30%
- Aterosclerosi: a.mes.inf. occlusa nel 20% delle autopsie
- Esofago, stomaco e parte prossimale del piccolo intestino protetti da un ricco circolo anastomotico
- Circa 20% di riduzione del flusso ematico al fegato
- Aree a rischio : flessura epatica e splenica (colite ischemica)

Il piccolo intestino “resiste” all’invecchiamento

- Negli anziani sani esistono minimi cambiamenti nel piccolo intestino
- Motilità
- Secrezione
- Assorbimento

Cambiamenti associati all'età nelle funzioni GI

Motilità del colon:

- **Transito rallentato:** perdita nei neuroni mioenterici, sarcopenia, riduzione degli effettori procinetici: 5-HT3, 5-HT4, Ca, motilina

Malattie dell'anziano I

- Artrite
- Cancro
- Cardiovascolari (PA, coronaropatie, cardiopatia congestizia)
- Cerebrovascolari (strokes)
- Demenza
- Depressione
- Diabete
- Cadute
- Disordini gastrointestinali
- Disturbi dell'udito

Da Donald W. Reynolds Center on Aging, Arkansas 2003

Malattie dell'anziano II

- Disturbi della memoria
- Malnutrizione
- Osteoporosi
- Morbo di Parkinson
- Pneumopatie
- Disordini della prostata e della minzione
- Disordini della tiroide

Da Donald W. Reynolds Center on Aging, Arkansas 2003

Politerapia nell'anziano

La politerapia porta a:

- maggior numero di reazioni avverse dei farmaci
- diminuita aderenza ai suggerimenti terapeutici

<u>Risultato per il paziente</u>

- Cattiva qualità di vita
- Alto tasso di sintomatologia
- Spesa farmacologica non necessaria

Politerapia nell'anziano
Per definizione …

- Politerapia significa "molti farmaci"
- Uso di farmaci maggiore di quello indicato o consigliato

- 5 o più farmaci
- 7 o più farmaci

Politerapia nell'anziano. Perché?

L'anziano usa più farmaci poiché le malattie sono più comuni in questa fascia d'età.

Malattie cardiovascolari

Artrite

Malattie gastrointestinali

Disfunzioni della vescica

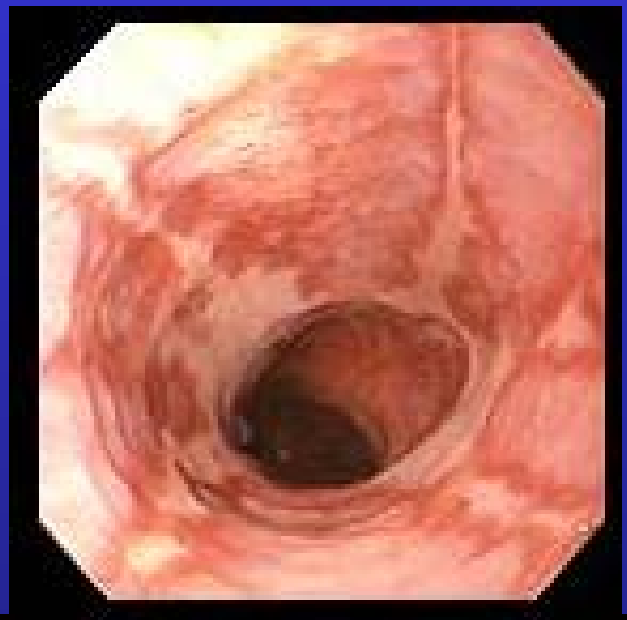
Rischio di reflusso aumenta con l'età

- La pressione media dello sfintere esofageo inferiore diminuisce con l'età.
- Prevalenza di GERD:

  12-15% <60 aa

  5-10% >60 aa (sottostimata)

- Asintomatici o con sintomi atipici :30% degli anziani



esofagite da reflusso

Sintomi atipici di reflusso nell'anziano

- Nei pazienti più anziani:

Esofagei: dispepsia, nausea, disfagia

Aspirazione: tosse, voce roca, laringite,asma,polmoniti ricorrenti

- Problemi respiratori non spiegati → GERD

Caso clinico

Uomo di 74aa, da 1 anno difficoltà a deglutire, nausea, peso stabile, tosse cronica. Potus assente, fumo sospeso da anni. Terapia: ACE, Fe, diuretici, K, vitamine. EOG “non significativo”. Ematocrito 34.

Che cosa faresti?

EGDS

Manometria esofagea

Ph metria

Sospensione K+

Trial con H2 antagonisti

Caso clinico

Uomo di 74aa, da 1 anno difficoltà a deglutire, nausea, peso stabile, tosse cronica. Potus assente, fumo sospeso da anni. Terapia: ACE, Fe, diuretici, K, vitamine. EOG “non significativo”. Ematocrito 34.

Che cosa faresti?

EGDS

Manometria esofagea

Ph metria

Sospensione K+

Trial con H2 antagonisti

Indagini in caso di disfagia

EGDS è indicata nel paziente anziano per la presenza di maggiori rischi di complicanza di GERD:

- **Ulcere**
- **Stenosi**
- **Anemia**
- **Barrett**

Aumentata incidenza di ca esofago

Barrett

Mucosa : da squamosa ad intestinale

Condizione pre-cancerosa: necessità di biopsie per epitelio displastico

Displasia di alto grado con significativo rischio di degenerazione in adenocarcinoma

Esofago di Barrett

Barrett

Studi recenti: 7-10% di rischio di adenoca per anno

Fino al 1998-99:

Screening egds per pazienti con storia di GERD

- Barrett con HGD: chirurgia
- Displasia medio-basso grado: PPI ad alte dosi
- Follow-up endoscopico? 6 mesi-1 anno?

Dobbiamo trattare il Barrett ?

Recenti RCT sul trattamento con PPI .

Non effetti significativi su:

- **Percentuale di progressione da displasia medio-bassa in HGD**
- **Tasso di adenocarcinomi esofagei**
- **EGDS di screening: riscontro di adenoca nello 0.8% (10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di riferimento)**

Perché i PPI non funzionano?

- ? Non abbastanza a lungo (6 mesi-2 anni)
- ? Mutazione genetica quasi sempre presente
- ? Esposizione all'acido non sola causa
- ? Errore di biopsia

Trattamento del Barrett

Raccomandazioni attuali: EGDS di screening per pazienti con storia di GERD

Nei Barrett con HGD : chirurgia

Nei Barrett con M-LGD: PPI + Follow-up EGD?

timing ?

“Sviluppi futuri”: antigene p53, citometria

Dong Wang Dis of the Esophagus 2002
Conio Am J Gastroenterol 2003

Barrett con HGD displasia

Adenocarcinoma su Barrett

GERD: diagnosi e trattamento

Nei pazienti giovani:

"treat then scope"

Se sintomatologia benigna – blocco dell'acido con antiacidi, H2 antagonisti o PPI

Negli USA per trattamento di GERD 10 bilioni di $ nel 2000

70% dei costi dei farmaci

Sandler Gastroenterol 2002

GERD: diagnosi e trattamento

Nei pazienti anziani:

“ scope then treat”

Maggior rischio di neoplasia e di complicanze di GERD

E le altre opzioni ?

- Manometria e Ph metria: possono confermare spasmi esofagei o l'acido ma non fanno diagnosi di displasia o ca
- Sospendere k: dapprima EGDS, se vi è presenza di ulcera o stenosi allora sospensione
- H2 antagonisti: riduzione dell'acidità subottimale

Acalasia: un LES “ermetico” è una buona cosa?

- Un sottogruppo di pazienti ha un patologico aumento della pressione del LES : Acalasia.
- 0.5% prevalenza
- F/M 4/1
- Spesso 75-85 aa
- Disfagia per solidi e liquidi progressiva ed ingravescente.

acalasia

Acalasia

- LES: severo restringimento, “a becco d’uccello”.
- Deglutizione: debole o assente rilascio del LES per l’assenza o malfunzionamento dei neuroni inibitori
- Diagnosi: - transito esofageo con bario
  -EGDS

Trattamento acalasia

- Dilatazione pneumatica: rottura, mediastinite , sepsi
- Iniezioni di tossina botulinica: beneficio ridotto nel tempo settimane-mesi (50% di ritrattamento vs 10% dilatazione pneumatica)
- Miotomia laparoscopica: medesimi rischi /benefici della dilatazione pneumatica. Numero ridotto di centri disponibili.

Caso clinico

Maschio di 69 residente in casa di riposo con demenza, GERD, discinesia tardiva, ha tosse produttiva, febbre ed ipossia.

Rx torace:polmonite dx.

Dopo il trattamento della polmonite cosa fareste?

- Rx rachide cervicale per ricerca speroni vertebrali
- Sospensione farmaci antipsicotici
- Terapia con metoclopramide
- Valutazione della deglutizione
- Sondino naso gastrico

Caso clinico

Maschio di 69 residente in casa di riposo con demenza, GERD, discinesia tardiva, ha tosse produttiva, febbre ed ipossia.

Rx torace:polmonite dx.

Dopo il trattamento della polmonite cosa fareste?

- Rx rachide cervicale per ricerca speroni vertebrali
- Sospensione farmaci antipsicotici
- Terapia con metoclopramide
- Valutazione della deglutizione
- Sondino naso gastrico

Polmonite da aspirazione

I maggiori rischi di polmonite ab ingestis in questo paziente:

- Discinesia tardiva (farmaci)
- GERD
- Transito difficoltoso del bolo: età, farmaci anticolinergici

Studio della deglutizione con esofago baritato :

Rx Diagnostico (severità, complicazioni)

E le altre opzioni?

- Gli speroni vertebrali, comuni, sono raramente causa di disfagia
- Sospendere gli antipsicotici o aggiungere metoclopramide può peggiorare la discinesia
- Ridurre gradualmente gli antipsicotici

Il sondino naso-gastrico è indicato nel paziente demente?

"aspetti controversi"

- I pazienti dementi possono vivere più a lungo con aumento calorico per sonda n-g
- A quale costo: cattiva qualità di vita, dolore, limitazioni, visite frequenti mediche, sanguinamento
- I rischi di aspirazione e di polmonite non diminuiscono in modo significativo
- La saliva non è sterile, reflusso legato alla dieta liquida

Nutrizione con sondino naso-gastrico nella demenza

- La mortalità a breve termine aumenta con NE, 50% in 1 mese. Infezioni, peritoniti, complicazioni da reinserimenti

  Sanders Am J Gastroenterol 2000

- Nutrizione manuale: mortalità e morbidità simile alla NE
- Costi molto più alti

Perché non posizionare un sondino naso-gastrico?

- Complicanze significative e questioni etiche

- Per prima cosa studiare la deglutizione, “aggiustare” la dieta, farmaci

Caso clinico: paziente con stipsi?

Uomo di 86 residente in casa di riposo con febbre, vomito da 36 ore. Affetto da coronaropatia, da moderata demenza, diabete, IMA 1 mese prima.

TA 38.5 °C, Freq. 112 ; PA 105/66; addome lievemente teso, ma senza difesa, GB 8000, non altre alterazioni di lab., ECG alterazioni aspecifiche ST.

Cosa faresti adesso ?

- Rx addome smc in Casa di riposo
- Serie di ECG ed enzimi cardiaci in casa di riposo
- Norme dietetico comportamentali per stipsi
- Fluidi ed antibiotici in casa di riposo
- Accesso al PS per valutazione chirurgica urgente

Cosa faresti adesso ?

- Rx addome smc in Casa di riposo
- Serie di ECG ed enzimi cardiaci in casa di riposo
- Norme dietetico comportamentali per stipsi
- Fluidi ed antibiotici in casa di riposo
- Accesso al PS per valutazione chirurgica urgente

Addome acuto nel paziente anziano

La morbidità e la mortalità sono più elevate nei pazienti geriatrici dovute a ritardi di diagnosi

Sintomi vaghi/atipici:

- Blumberg e difesa assenti nel 50-70%
- GB “normali” ma con deviazione a sn
- Confusione anoressia

Sensazione autonomica alterata nell'invecchiamento

- Diminuzione legata all'età delle sensazioni viscerali
- Peritonite: dolore e reazione di difesa sono spesso ridotti o assenti

Hall Am J Physiol 2002

Addome acuto nel paziente anziano

Addome acuto : potenzialmente trattabile

appendicite, diverticolite, colite ischemica, colecistite

Le altre opzioni?

- Il paziente è già troppo compromesso per Rx addome o enzimi cardiaci in casa di riposo
- Norme dietetico comportamentali per stipsi Controindicate se si sospetta un addome acuto, possono causare perforazione
- Fluidi ed antibiotici in casa di riposo solo per prevenire peggioramento in vista di intervento chirurgico
- Se il paziente o i familiari vogliono un "tentativo" di terapia piuttosto che "il minimo indispensabile": il trattamento in casa di riposo non è fattibile

Appendicite nell'anziano

- Incidenza aumentata negli uomini 80+
- 70-90% già in peritonite al momento dell'intervento
- Il ritardo nella diagnosi come causa principale
- 6-10% di mortalità vs 0.5 % nei giovani
- 50% dei decessi per appendicite capita negli anziani

Malattia diverticolare

>70% dei pazienti geriatrici hanno diverticoli

Fibre muscolari circolari: meno fibre, spazi più larghi tra le fibre, aumento del collagene tra le bande muscolari

Il prolungamento delle contrazioni muscolari aumenta la pressione intraluminale

La mucosa/sottomucosa protrude attraverso la parete = diverticolo.

Diverticoli del colon

Malattia diverticolare

- Nel 1998 negli USA 5000 morti (1/10 del tasso relativo ai Ca)
- La maggior parte dei decessi in pazienti con oltre 75 aa
- Ritardo di diagnosi con conseguenti perforazioni ed ascessi
- Tasso di mortalità : donne 2.4 più alto che nei maschi

Malattia diverticolare

Presentazione: solitamente con localizzazione pelvica dei sintomi, diarrea o stipsi, brividi, sanguinamento

Esplorazione rettale: dolore localizzato o massa

TAC può essere utile

Evitare RSC!

Paziente stabile: antibiotici

<u>NECESSITA DI STRETTA OSSERVAZIONE!</u>

Diarrea

- Meno comune della stipsi ma socialmente più debilitante
- Infettiva: pazienti anziani ad alto rischio
- Viaggi o allergie alimentari
- Controllare idratazione
- Coprocoltura, SOF
- Esplorazione rettale: fecalomi con pseudodiarrea
- Diverticolite

Diarrea negli anziani

- Acuta : trattamento del paziente ambulatoriale vs ricoverato:
- Sanguinamento, febbre, brividi
- Vive da solo. Scarsa idratazione/nutrizione, disabile
- Evitare endoscopia sino a quando non si risolve l'infezione e/o l'addome acuto

Diarrea negli anziani

Cronica: se stabile si raccomanda RSC

- **Colite microscopica/linfocitica**
- **Colite collagena**
- **IBD**
- **IBS**

Trattamento: antidiarroici, fibre solubili, colestiramina

5-ASA o steroidi per coliti severe

Cancro del colon: una malattia dell'età

1.7 milioni di visite, 45000 morti nel 2000 in USA

Negli anziani:

80-90% dei tumori nascono da adenomi del colon

70% dei pazienti >65aa hanno polipi

RSC metodo di screening di scelta

Aumentata prevalenza di tumori a dx

Polipectomia riduce incidenza di cancro

Adenocarcinoma del colon

Cancro del colon

Raccomandazioni per lo screening:

RSC dai 55-60 aa indi ogni 10aa sino ad 85

SOF ogni anno

Clisma opaco se RSC fallisce

Cancro del colon: cosa fare nel paziente over 85?

Usare buon senso:

- **Stato funzionale/cognitivo**
- **Spettanza di vita > 5 anni**
- **Desiderio del paziente**
- **Desiderio del gastroenterologo**

Cancro del colon – nuovi tests

- Colonscopia virtuale: sensibilità/specificità 85-90% per polipi >1 cm
- Non permette biopsie né polipectomie
- Test DNA fecale
- Gruppo di geni candidati: p53, Apc, K-ras, BAT-26
- Espressione variabile (40-80% of Dukes A-D)
- Frammenti più lunghi di DNA possono indicare neoplasia

Cancro del colon

Follow-up polipi:

SOF annuale

Colonscopia: dopo 1 anno se lesioni di alto grado (villosi, polipi>2cm,HGD); poi ogni 3-5 anni

A 3-5 anni per lesioni di basso grado

Cancro del colon

Prevenzione primaria ?

Fans, calcio, Vitamina D possono diminuire il rischio di polipi

Fibre: controverso. Può essere più efficace associato aVitamina D

Pignone Am Fam Physician 2002
Lieberman JAMA 2003

PATOLOGIA INTESTINALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Patologia degenerativa neurologica caratterizzata dalla degenerazione progressiva dei neuroni presenti nella substantia nigra, che producono il neurotrasmettitore Dopamina.

PATOLOGIA INTESTINALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Sintomi primari

- Tremore
- Rigidità
- Bradicinesia
- Instabilità posturale

PATOLOGIA INTESTINALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Sintomi secondari

- Depressione
- Disturbi del sonno
- Demenza (senilità)
- Blefarospasmo
- Disturbi del linguaggio
- **Eccessiva saliva in bocca e incompetenza labiale (Drooling)**
- **Disfagia**
- **Nausea e Dispepsia**
- **Stipsi**
- **Calo ponderale**
- Respiro breve
- Stopped posture
- Edema ai piedi
- Ipotensione ortostatica
- Disturbi urinari
- Disfunzioni sessuali

ETA' e M. di PARKINSON

- Più frequente tra i 60 e gli 80 anni
- tra i 60 e gli 80 anni di età 1 persona su 100 presenta M. di Parkinson

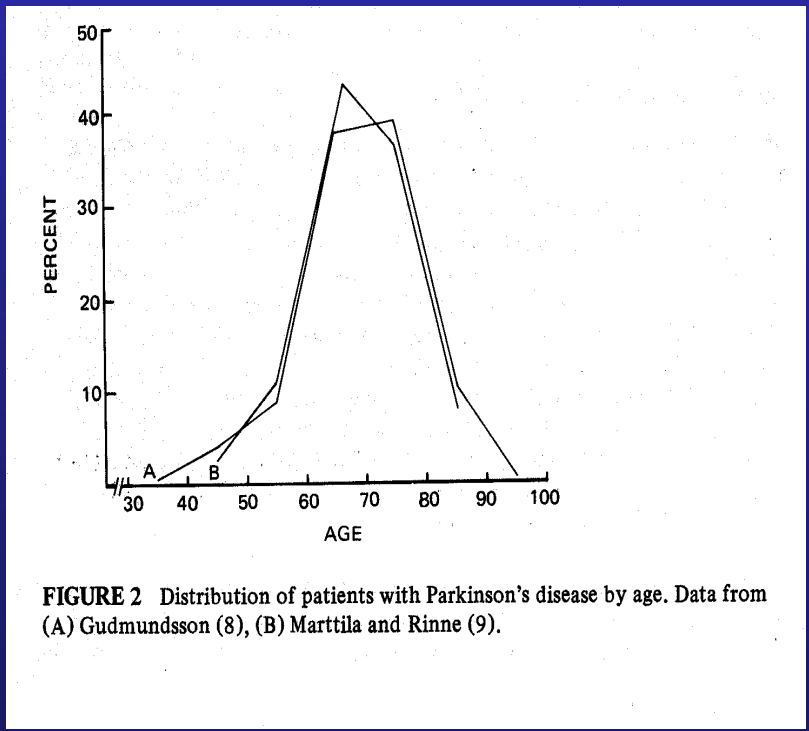


FIGURE 2 Distribution of patients with Parkinson's disease by age. Data from (A) Gudmundsson (8), (B) Marttila and Rinne (9).

Koller WC, Neurology 1987

ETA' e M. di PARKINSON

Effetti fisiologici dell'invecchiamento

+

Malattia sovrapposta

Effetti collaterali dei farmaci

=

"Peggioramento clinico"

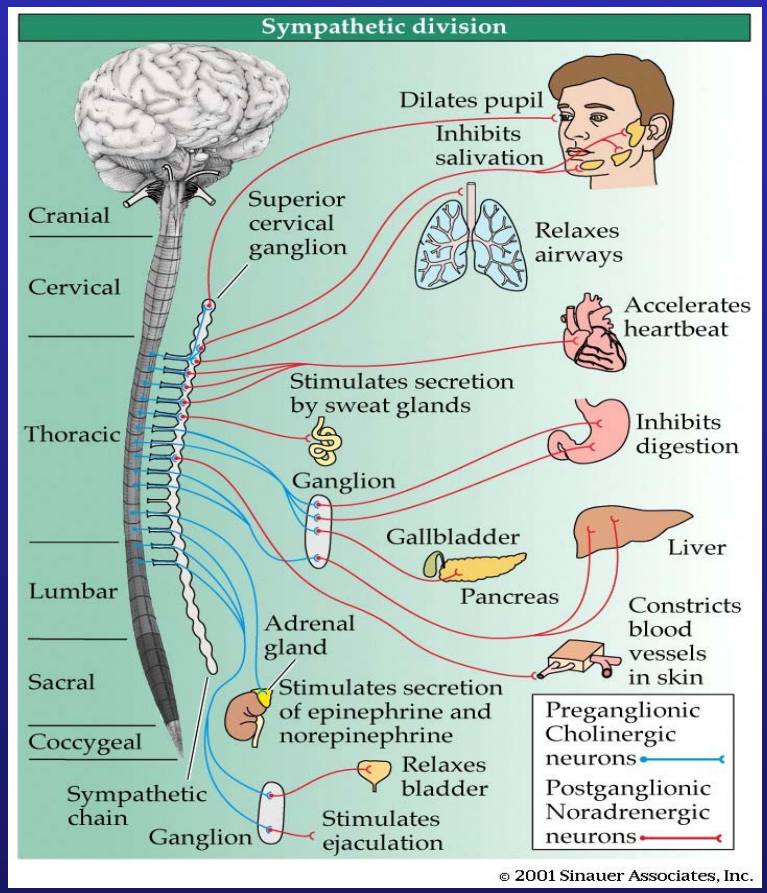
PATOLOGIA INTESTINALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

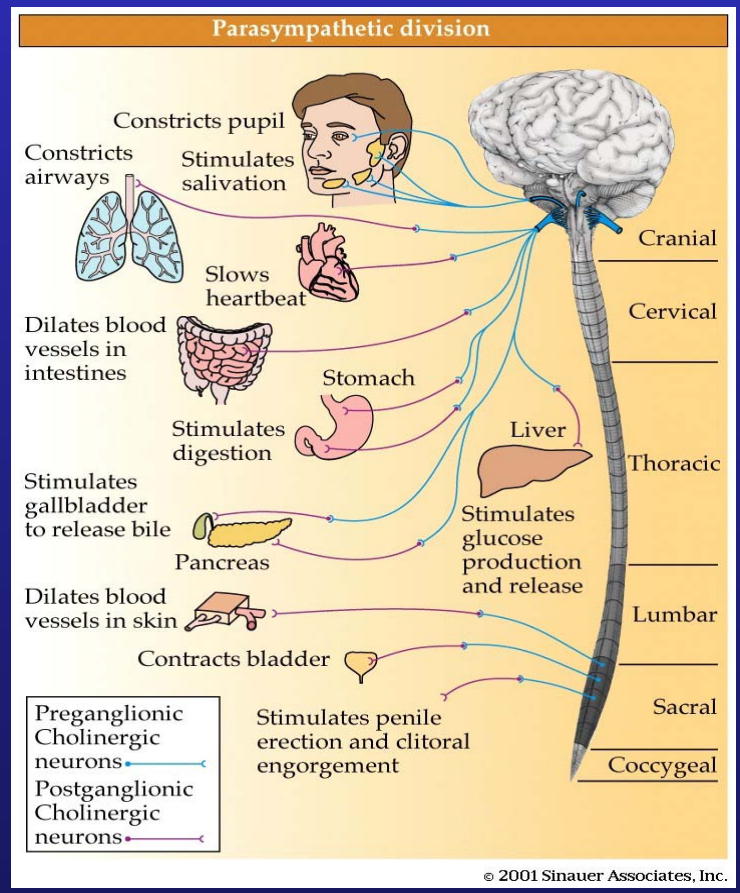
Il controllo della funzione gastro-intestinale è un meccanismo complesso che comprende componenti del Sistema Nervoso Centrale, Autonomo ed Enterico.

Ad eccezione dei muscoli oro-faringei, dell'esofago prossimale e dello sfintere anale esterno (sotto controllo somatico), le informazioni vengono condotte dal SNC al restante sistema digestivo attraverso il sistema nervoso autonomo (e dagli ormoni circolanti).

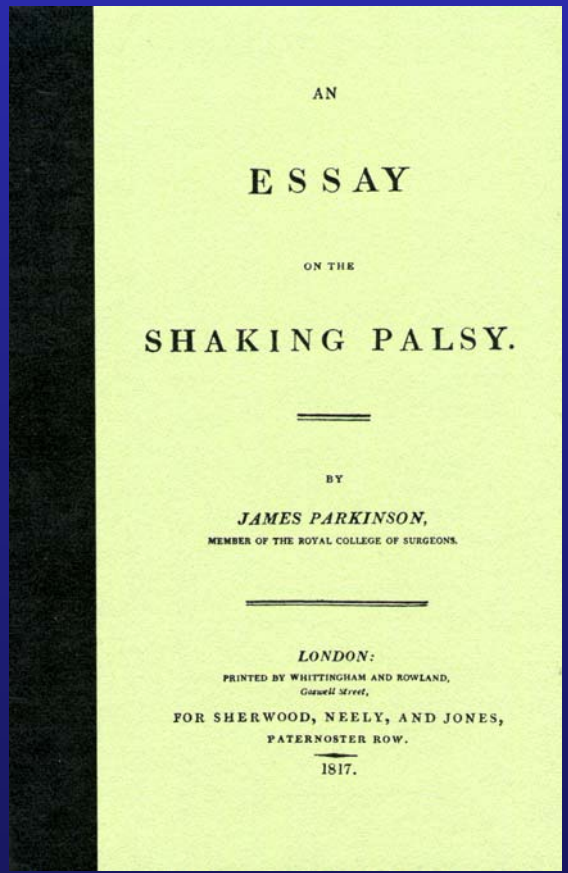
All'interno del sistema digestivo, inoltre, il Sistema nervoso Enterico può indipendentemente controllare diverse attività della funzione gastro-intestinale.

PATOLOGIA INTESTINALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON





PATOLOGIA INTESTINALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON



AN

ESSAY

ON THE

SHAKING PALSY.

BY

JAMES PARKINSON,

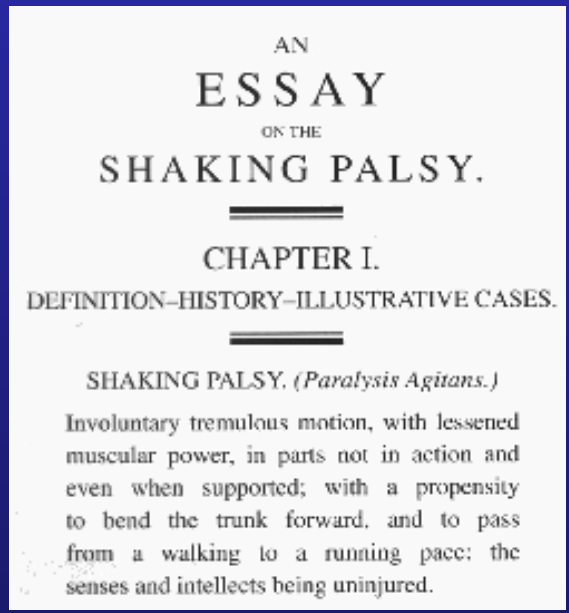
MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

LONDON:

PRINTED BY WHITTINGHAM AND ROWLAND,
Goswell Street,

FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.

1817.



AN

ESSAY

ON THE

SHAKING PALSY.

CHAPTER I.

DEFINITION–HISTORY–ILLUSTRATIVE CASES.

SHAKING PALSY. *(Paralysis Agitans.)*

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.

PATOLOGIA INTESTINALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

DIFFICOLTOSA DEGLUTIZIONE: "…food is with difficulty retained in the mouth until masticated; and then as difficulty swallowed… the saliva fails of being directed to the back part of the fauces, and hence it is continually draining from the mouth…"

STIPSI: "...the bowels which all along had been torpid , now in most cases, demand stimulating medicines of very considerable power…"

DIFFICOLTOSA EVACUAZIONE: "...the expulsion of the feces from the rectum sometimes requiring mechanical aid…"

Parkinson J, An essay on the shaking palsy, London, 1817

PATOLOGIA INTESTINALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Frequentemente i disturbi gastro-intestinali pesano negativamente sulla qualità di vita dei pazienti, possono essere causa di complicanze e interferire con il trattamento farmacologico

PATOLOGIA INTESTINALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

I disturbi correlati alla funzione dei muscoli scheletrici (deglutizione, evacuazione) trovano una spiegazione fisiopatologica nelle alterazioni responsabili della malattia stessa e presentano caratteristiche proprie della sindrome neurologica quali la fluttuazione durante i periodi *on* e *off*, la correlazione con la gravità della malattia e, in vitro, una risposta positiva alla terapia con apomorfina e/o farmaci dopaminergici.

Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF, et al, Neurology, 1992

Ashraf W, Pfeiffer RF, Park F, et al, Mov Disord, 1997

Mathers SE, Kempster PA, Law PJ, et al, Arch Neurol, 1989

Deplezione di Dopamina nei neuroni enterici e presenza dei corpi di Lewy, sono state riscontrate nel plesso mioenterico a vari livelli del tratto intestinale, suggerendo un coinvolgimento primitivo anche della muscolatura liscia gastroenterica.

Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation.

Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, Torbey C, Sengupta A, Pfeiffer R, Quigley EM.

Department of Internal Medicine, University of Wisconsin, Madison 52705, USA.

Clinical studies suggest that gut disorders are common in Parkinson's disease, but the morphological basis is unknown. Depletion of dopamine-containing neurons in the central nervous system is a basic defect in Parkinson's disease. We compared colonic tissue from 11 patients with advanced Parkinson's disease, 17 with adenocarcinoma (normal tissue was studied), and five who underwent colectomy for severe constipation. Immunohistochemistry was used to stain myenteric and submucosal neurons for dopamine, tyrosine hydroxylase, and vasoactive intestinal polypeptide (VIP). Each class of neurons was quantified as a percentage of the total neuronal population stained for the marker protein gene product 9.5. Nine of the 11 Parkinson's disease patients had substantially fewer dopaminergic myenteric neurons than the other subjects (mean 0.4 [SE 0.2] vs 6.9 [2.3] in controls and 5.7 [2.0] in constipated subjects). There was very little difference between the groups in numbers of tyrosine-hydroxylase and VIP neurons. Two Parkinson's disease patients had similar distributions of all types of neurons, including dopaminergic myenteric neurons, to the controls. High-performance liquid chromatography showed lower levels of dopamine in the muscularis externa (but not mucosa) in four Parkinson's disease patients than in four controls (7.3 [5.1] vs 24.2 [4.6] nmol per g protein), but levels of dopamine metabolites were similar in the two groups. The identification of this defect of dopaminergic neurons in the enteric nervous system in Parkinson's disease may lead to better treatment of colorectal dysfunction in this disease.

Lancet. 1995 Sep 30;346(8979):861-4.

Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease.

Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, Hamilton SR.

Achalasia and Parkinson's disease sometimes have similar clinical and neuropathologic features, including loss of esophageal peristalsis and neuronal loss within brainstem nuclei. We compared the neuropathologic features in autopsies of 8 achalasia patients, 22 Parkinson's disease patients (3 patients with dysphagia), and 50 age- and sex-matched controls. Degenerating ganglion cells in the esophageal myenteric plexus in 2 achalasia patients contained Lewy bodies, intracytoplasmic inclusions characteristically found in the brainstem in Parkinson's disease. Esophageal or colonic Lewy bodies were also found in 2 Parkinson's disease patients with dysphagia. No gastrointestinal tract Lewy bodies were identified in Parkinson's disease patients without dysphagia or in controls. One achalasia patient with esophageal Lewy bodies also had the inclusions and neuronal depigmentation in the vagal dorsal motor nucleus and substantia nigra, as seen in Parkinson's disease. Our findings indicate that a subset of achalasia and Parkinson's disease patients with dysphagia may have similar mechanisms of neuronal degeneration responsible for esophageal dysfunction.

Gastroenterology. 1984 Oct;87(4):848-56.

PATOLOGIA INTESTINALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

La gravità dei sintomi gastro-intestinali sembra direttamente correlata allo stadio e alla durata della malattia, suggerendo che essi siano parte integrante della sua storia naturale

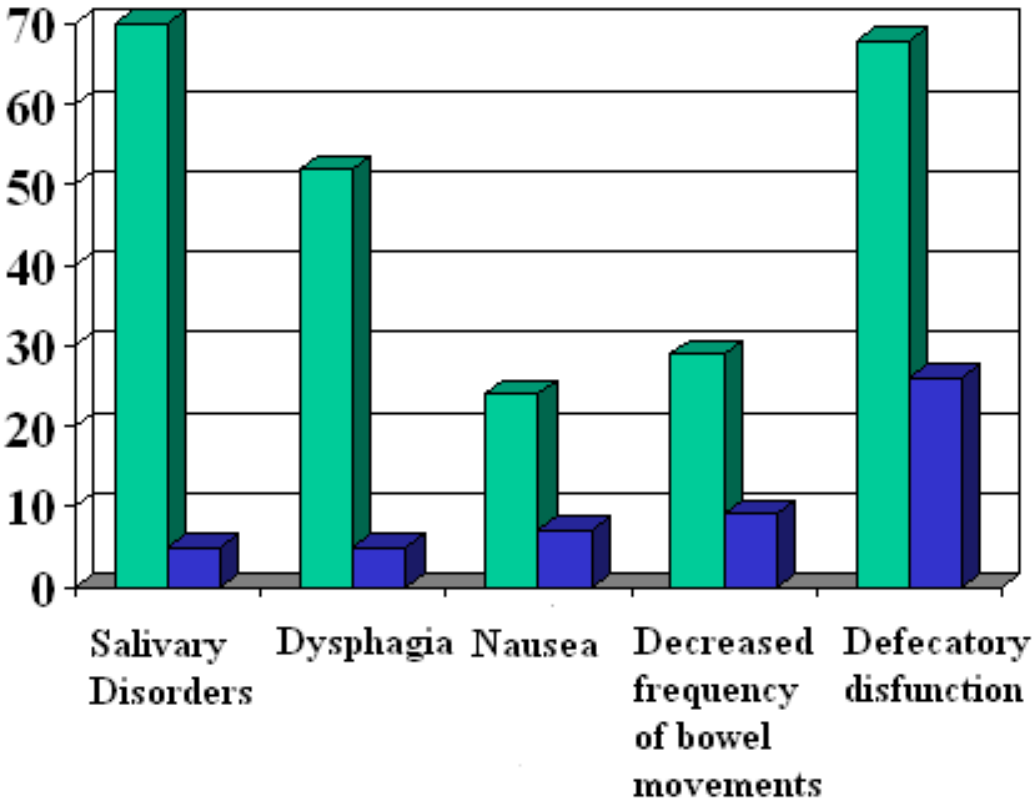
Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EM et al, Mov Disord, 1991

PATOLOGIA INTESTINALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

- Drooling - Incompetenza labiale 70%
- Disfagia 52%
- Nausea 24%
- Stipsi : da ridotta frequenza 29%
  da difficoltosa espulsione 66%

Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EM et al, Mov Disord, 1991

PATOLOGIA INTESTINALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

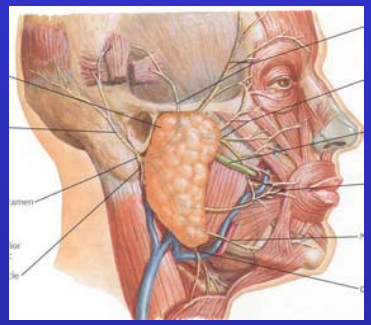


Pfeiffer RF, Lancet Neurology, 2003

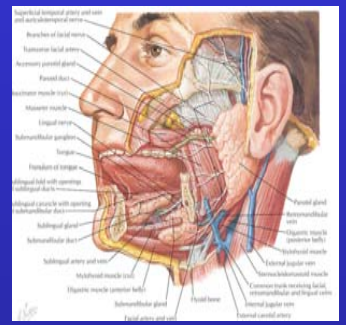
DISTURBI DELLA SALIVAZIONE - DROOLING

Presenza di un eccesso di saliva in bocca con successiva incontinenza e fuoriuscita attraverso la rima buccale.

Riflette una inefficiente ed incoordinata deglutizione in aggiunta ad una inefficace chiusura della rima labiale.



Ghiandole salivari



- **Parotide** — 25% del flusso salivare (sieroso)
- **Sottomandibolare** — 70% del flusso salivare (sieroso e mucinoso)
- **Sublinguali** — 5% del flusso salivare (mucinoso)

Durante stimolazione ghiandolare il contributo relativo della parotide e delle sottomandibolari si inverte

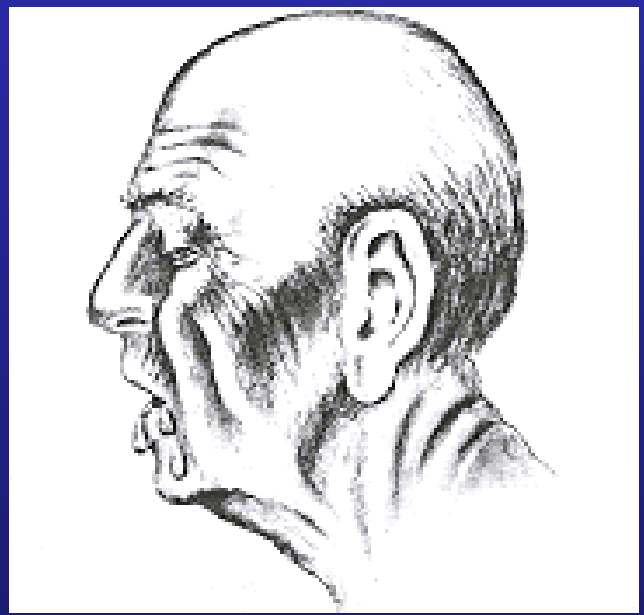
Sono controllate dal Sistema Nervoso Autonomo, principalmente dal parasimpatico

DISTURBI DELLA SALIVAZIONE - DROOLING

Inizialmente il paziente avverte un eccesso di saliva in bocca, con qualche sporadico episodio di perdita notturna sul cuscino.

Con il passare del tempo e l'aggravarsi della patologia, si verifica un'abbondante ed eccessiva presenza di saliva in bocca, con frequente drooling, rendendone necessaria la chiusura mediante un fazzoletto da testa o il palmo della mano.

DISTURBI DELLA SALIVAZIONE - DROOLING



Il fatto poi che col passare del tempo l'espressione facciale del paziente tipicamente si manifesta con una bocca che resta tendenzialmente aperta, predispone ulteriormente al drooling, specialmente quando esso si china in avanti o comincia a parlare.

DISTURBI DELLA SALIVAZIONE - DROOLING

Inizialmente si era ipotizzata la presenza di scialorrea nei pazienti portatori di Parkinson.

Attualmente si sa che nella Malattia di Parkinson vi è una normale o ridotta secrezione di saliva.

Bateson MC, Gibberd FB, Wilson RSE, Arch Neurol, 1973

Eadie MJ, Aust Ann Med , 1963

DISTURBI DELLA SALIVAZIONE - DROOLING

Il meccanismo che sta alla base del problema è la deglutizione meno frequente e meno efficace di questi pazienti, con un accumulo eccessivo di saliva in bocca e conseguente sua fuoriuscita quando la bocca si apre.

DISTURBI DELLA SALIVAZIONE - DROOLING : TRATTAMENTO

- Ottimizzare la terapia anti Parkinson
- Incoraggiare il paziente ad avere una deglutizione più cosciente
- Mucolitici (Bromexina)
- Radioterapia
- Tossina Botulinica
- Chirurgia
- Speech therapy
- Terapia comportamentale

DISTURBI DELLA SALIVAZIONE - DROOLING

Quantitative assessment of parkinsonian sialorrhea and results of treatment with botulinum toxin.

Friedman A, Potulska A.

Department of Neurology, Medical University of Warsaw, U1 Banacha 1a, 02-097 Warszawa, Warsaw, Poland

Aim: To assess quantitatively sialorrhea in Parkinson's disease (PD) and the efficacy of botulinum toxin (BOTOX) in its treatment.Material: 11 patients with a clinical diagnosis of idiopathic PD and drooling were assessed at least two points on the UPDRS Part II and 14 control subjects.Methods: Salivation was measured by weighing dental rolls before, and 2min after, insertion at six points of highest secretion of saliva in the mouth (buccal vestibule, and sublingual area). PD patients were assessed before and 1 week after injections of five units of BOTOX into each parotid salivary gland and the results were compared to the salivation production of controls.Results: Average secretion of saliva in PD patients was significantly higher than in controls-0.39+/-0.4g/2min. (range: 0.02-1.82) vs 0.19+/-0.16g/2min. (range: 0.02-0.98) (P=0.03). After treatment, the average secretion of saliva in PD patients decreased to 0.25+/-0.26g/2min. (range: 0.004-0.99) and did not differ significantly from controls. Nine patients improved also according to UPDRS. No side effects were observed in any of the patients injected.Conclusion: Botulinum toxin may be an effective and safe treatment of parkinsonian sialorrhea.

Parkinsionism Relat Disord 2001, 7:329-332.

Iniezione intraparotidea di tossina botulinica A migliora il drooling nel 67%, ne riduce la produzione in 89% dei casi, con una riduzione media di saliva del 35%

DISTURBI DELLA SALIVAZIONE - DROOLING

Sublingual atropine for sialorrhea secondary to parkinsonism: a pilot study.

Hyson HC, Johnson AM, Jog MS.

Movement Disorders Program, London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada.

Sialorrhea is a relatively common symptom in idiopathic Parkinson's disease and related conditions for which most of the accepted treatments are either highly invasive or may cause substantial systemic side effects. This study describes an open-label pilot study of sublingual atropine drops for the treatment of sialorrhea in 7 patients (6 with Parkinson's disease, 1 with progressive supranuclear palsy). Participants demonstrated statistically significant declines in saliva production, both objectively and subjectively. Self-reported drooling severity showed a significant decline between baseline and 180 minutes, t(6) = 3.240 P < 0.025 (eta(2) = 0.636), and between baseline and 1 week, t(6) = 4.583 P < 0.005 (eta(2) = 0.778). Objectively measured saliva production decreased significantly between baseline and the 1-week follow-up, t(6) = 2.711 P < 0.05 (eta(2) = 0.551). Delirium occurred in 1 patient (concurrent with a urinary tract infection), and 2 patients experienced worsening of hallucinations (active hallucinosis was concealed by both individuals to allow participation in the trial). The remaining trial participants did not experience any anticholinergic side effects. This trial shows that, in selected patient populations, sublingual atropine is a simple and inexpensive treatment for sialorrhea associated with parkinsonism.
Copyright 2002 Movement Disorder Society

Mov Disord. 2002 Nov;17(6):1318-20.

Somministrazione sublinguale di atropina oftalmica 1% due volte al giorno può essere utile, evitandone la tossicità sistemica

DISFAGIA e M. di PARKINSON

La disfagia è di riscontro comune nei pazienti portatori di M. di Parkinson, presentandosi clinicamente nel 30-82% dei casi.

I pazienti solitamente riferiscono di avere accessi di tosse quando mangiano, di provare la sensazione che il cibo si blocchi o venga trattenuto a livello della gola quando cercano di deglutire, e trovano particolarmente difficile l'ingestione di compresse.

(Leopold NA, Kogel MC, Dysphagia, 1997)
Bryne KG, Pfeiffer RF, J Clin Gastroenterol, 1994)

DISFAGIA e M. di PARKINSON

Studi radiologici mediante Videofluoroscopia della deglutizione hanno documentato la presenza di alterazioni della deglutizione nel 75-95% dei pazienti con M. di Parkinson

(Logemann JA, Blonsky ER, Boshes B, JAMA, 1975)

(Bushmann M, Dobmeyer SM, Leeker L, et al, Neurology, 1989)

DISFAGIA e M. di PARKINSON

La masticazione e la deglutizione richiedono una coordinata successione di contrazioni e rilasciamenti di numerosi muscoli nella bocca, nel faringe e nell'esofago, che nel malato di Parkinson si presentano frequentemente alterati.

DISFAGIA e M. di PARKINSON

I meccanismi fisiopatologici alla base della disfagia nella M. di Parkinson riguardano generalmente tutte e tre le fasi della deglutizione:

- Orale
- Faringea
- Esofagea

DISFAGIA e M. di PARKINSON

Alterazioni della motilità linguale e buccale sono spesso presenti, quale risultato della rigidità e della bradicinesia dei muscoli coinvolti, con conseguente difficoltà nella formazione del bolo e difficoltà nella deglutizione.

I tremori linguali possono inoltre peggiorare la situazione.

DISFAGIA e M. di PARKINSON

A livello faringeo sono state descritte numerose anomalie che comportano una difficoltosa progressione del bolo a tale livello.

Le principali sono un ridotto rilasciamento dello sfintere esofageo superiore (dovuto a ridotta forza propulsiva faringea) e ad anomalo funzionamento del m. cricofaringeo (incoordinazione e diverticolo di Zenker)

Bassotti G, Germani U, Pagliaricci S, et al, Dysphagia, 1998

DISFAGIA e M. di PARKINSON

Anomalie motorie esofagee:

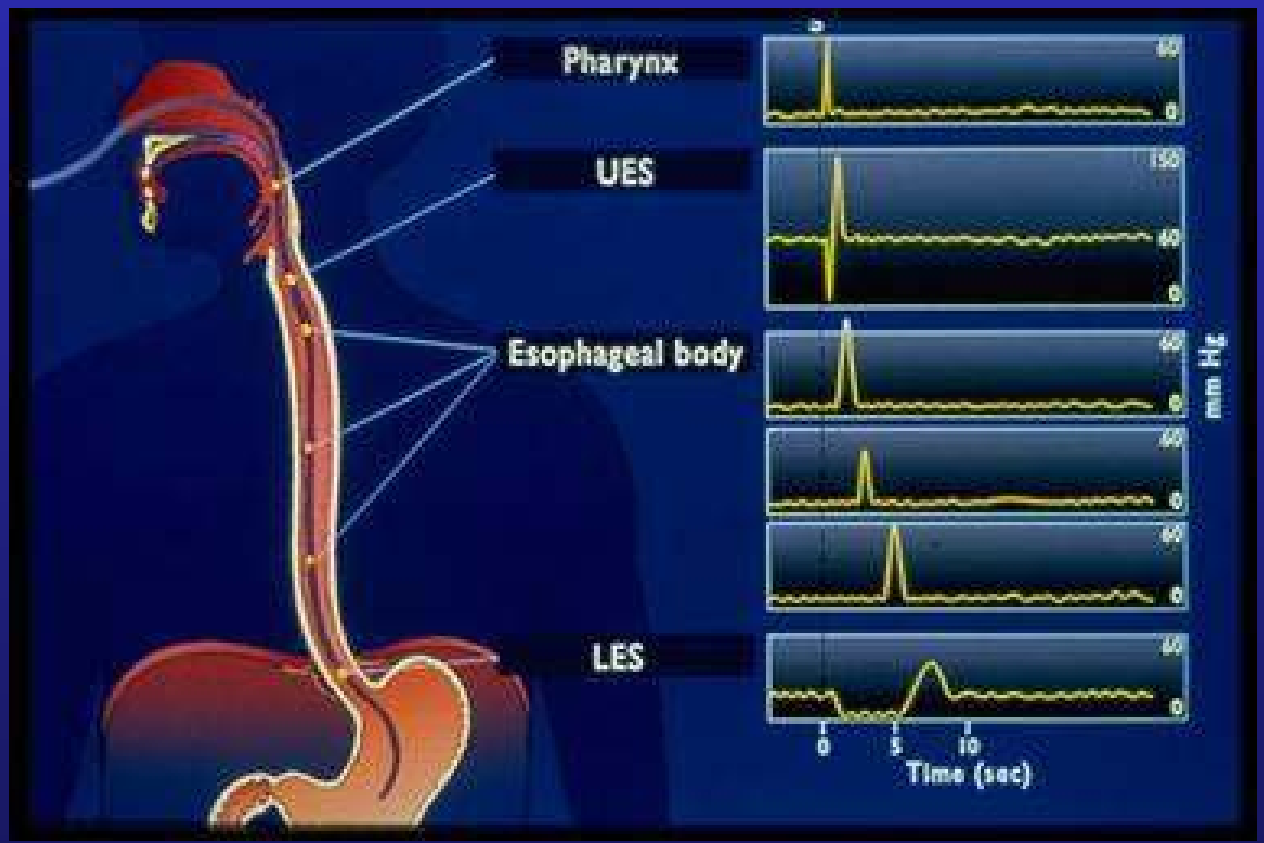
- **Rallentato transito**
- **Spasmi segmentari**
- **Ripetute contrazioni in esofago prossimale**
- **Spasmo esofageo diffuso**
- **Contrazioni aperistaltiche**

Bassotti G, Germani U, Pagliaricci S, et al, Dysphagia, 1998

DISFAGIA e M. di PARKINSON

Infine, recenti acquisizioni hanno documentato la responsabilità anche del reflusso gastro-esofageo e dell'esofagite nel determinismo della disfagia, che migliora dopo trattamento con Inibitori di Pompa Protonica e adozione di misure anti-reflusso.

DISFAGIA e M. di PARKINSON



DISFAGIA: APPROCCIO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

- Ottimizzazione terapia anti-Parkinson cercando di ottenerne l'effetto maggiore durante i pasti
- In presenza di pirosi e/o rigurgito: terapia anti-reflusso mediante procinetici e Inibitori di Pompa Protonica
- In caso di risposta insoddisfacente o presenza di sintomi specifici utile Videofluoroscopia della deglutizione
- In assenza di pirosi e/o rigurgito e normale videofluoroscopia esecuzione di Manometria esofagea e pH metria esofago-gastrica

Badiali D, Bracci F, Habib FI, anemgi.org, 2004

DISFAGIA: TRATTAMENTO

- Ricerca di altre cause:
  - MRGE
  - Diverticolo di Zenker
  - Incoordinazione cricofaringea
- Tecniche comportamentali
- Ottimizzare la terapia anti-Parkinson
- Approccio chirurgico
- Iniezione di tossina botulinica

Pfeiffer RF and Quigley EMM, CNS Drugs, 1999

GASTROPARESI E DISFUNZIONE GASTRICA

Un rallentato svuotamento gastrico è frequente in numerose situazioni in cui la funzione autonomica è compromessa, e può comportare:

- SAZIETA' PRECOCE
- DISTENSIONE ADDOMINALE POSTPRANDIALE
- NAUSEA
- VOMITO
- CALO PONDERALE e MALNUTRIZIONE

Camilleri M, Bharucha AE, Semin Neurol, 1996

GASTROPARESI E DISFUNZIONE GASTRICA

Un rallentato svuotamento gastrico in questi pazienti, oltre alle manifestazioni cliniche gastrointestinali, può comportare dei seri problemi nella loro gestione terapeutica.

GASTROPARESI E DISFUNZIONE GASTRICA

Assorbimento Levodopa principalmente a livello del tenue prossimale

Wade DN, Mearrick PT, Morris J, Nature, 1973

Sasahara K, Nitanai J, Habara T, et al, J Pharm Sci, 1981

GASTROPARESI E DISFUNZIONE GASTRICA

Il ritardato svuotamento gastrico ritarda l'arrivo della Levodopa ai suoi siti di assorbimento, ritardando conseguentemente l'intervallo della risposta clinica all'ingestione del farmaco.

La Levodopa viene inoltre sottoposta all'azione dell'enzima dopa decarbossilasi presente nella mucosa gastrica, che lo trasforma in Dopamina, rendendola indisponibile per l'assorbimento e il trasporto al SNC.

Evans MA, Broe GA, Triggs EJ, et al, Neurology, 1981

GASTROPARESI E DISFUNZIONE GASTRICA

La Dopamina formatasi nello stomaco può quindi stimolare i recettori gastrici presenti, provocando un rilasciamento della muscolatura gastrica e inibizione della motilità gastrica, implicando un ulteriore ritardo dello svuotamento gastrico.

Valenzuala JA, Gastroenterology, 1976

Berkowitz DM, McCallum RW, Clin Pharmacol Ther, 1980

GASTROPARESI: TRATTAMENTO

Investigare vie alternative di somministrazione dei farmaci anti-Parkinson

Sottocutanea, Endovenosa, Nasale, Sublinguale, Rettale, Transdermica

Somministrazione di Farmaci Procinetici:

(Cisapride), Domperidone, Ondansetron ?, Eritromicina ?, PM gastrico ?

Evitare la Metoclopramide

Trattare l'eventuale presenza di malattia peptica o MRGE

Inibitori di Pompa protonica

Modificata da Pfeiffer RF and Quigley EMM, CNS Drugs, 1999

STIPSI E M. di PARKINSON

La stipsi cronica non è una malattia, ma un sintomo che viene riferito dal paziente in diverse forme:

- Ridotta frequenza dell'alvo
- Disturbi dell'evacuazione
- Disturbi addominali ed extra-addominali imputati all'insufficiente evacuazione

STIPSI E M. di PARKINSON

Nei Paesi Occidentali il 94-100% dei soggetti sani presenta una frequenza evacuativa compresa tra tre evacuazioni giornaliere e tre evacuazioni settimanali

STIPSI E M. di PARKINSON

A) frequenza dell'alvo inferiore a 3 evacuazioni/settimana (senza uso lassativi)

B) presenza, in assenza di lassativi, di almeno due dei seguenti sintomi:

eccessivo sforzo evacuativo

sensazione di incompleta evacuazione

feci dure e/o caprine

(Corazziari E, Whitehead WE, Drossman DA, et al, Gastroenterol Internat, 1991)

STIPSI E M. di PARKINSON

- Popolazione adulta 10%
- Popolazione anziana 20-30%
- Anziani a domicilio 22%
- Presenti in ospizio 50%
- Anziani ospedalizzati 63%
- Portatori di M. di Parkinson fino al 70%

(Wigzell FW, Gerontol Clin, 1969)

(Romero Y, Mayo Clin Proc, 1996)

(Schwab RS, England AC, J Chronic Dis, 1958)

(Eadie MJ, Tyrer JH, Aust ANN Med, 1965)

(Bassotti G, Maggio D, Giulietti O, et al, J Neurol Neurosurg Psichiatry, 2000)

STIPSI E M. di PARKINSON

Nella pratica clinica la stipsi può essere considerata come una miscellanea di condizioni patogenetiche:

- rallentato transito
- disordini del pavimento pelvico con "difficoltosa evacuazione"

STIPSI E M. di PARKINSON

L'atto della defecazione presenta delle similitudini con la deglutizione, necessitando di un succedersi di contrazioni e rilasciamenti di gruppi muscolari.

Alla contrazione dei muscoli addominali e del diaframma, con aumento della pressione endoaddominale, deve fare seguito il rilasciamento del muscolo pubo-rettale (con appianamento dell'angolo ano-rettale) e dei muscoli sfintere interno ed esterno del canale anale.

STIPSI E M. di PARKINSON

FISIOLOGIA DELLA DEFECAZIONE

- adeguato volume e consistenza delle feci
- normale motilità intestinale
- normale sensibilità ano-rettale
- normale Riflesso Retto-Anale Inibitorio

STIPSI E M. di PARKINSON

FISIOLOGIA DELLA DEFECAZIONE:

Motilità intestinale:

movimenti propulsivi di massa (6/die)

incremento attività al risveglio mattutino, dopo i pasti e con l'attività fisica

Riflesso di svuotamento rettale:

meccanismo che coinvolge i neuroni spinali e il cervello: regola la coordinazione tra l'aumento della pressione intraaddominale e il rilasciamento del m pubo-rettale e dello sfintere anale

Hodstock DJ, Gut, 1970

Bassotti G, Am J Physiol, 1988

STIPSI E M. di PARKINSON

Un rallentato transito intestinale è alla base della stipsi propulsiva e può trovare la sua giustificazione nelle alterazioni presenti nel SNC e nel SNP.

Alterazioni nel Sistema Nervoso Enterico:

corpi di Lewy nei plessi mioenterico e sottomucoso del colon

importante riduzione di neuroni dopaminergici nel plesso mioenterico del colon di pazienti con PD all'autopsia.

(Kupsky WJ, Grimes MM, Sweetin J, et al, Neurology, 1987)

(Wakabayashi K, Takahasi k, Ohama E, et al, Acta Neuropathol, 1990)

(Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, et al, Lancet, 1995)

STIPSI E M. di PARKINSON

Definizioni di stipsi più ricorrenti nella popolazione:

- Difficoltà espulsiva
- Evacuazione infrequente
- Sensazione di evacuazione incompleta
- Necessità di assunzione di lassativi per ottenere un'evacuazione
- Espulsione di feci dure

STIPSI E M. di PARKINSON

Quesiti da sottoporre ai pazienti per una corretta anamnesi:

- frequenza evacuativa settimanale
- frequenza dei problemi con l'evacuazione
- consistenza abituale delle feci
- frequenza di un'evacuazione dolorosa
- presenza di muco o sangue nelle feci
- presenza di qualche piccola perdita fecale
- capacità di distinguere i gas dalle feci solide
- presenza della sensazione di incompleto svuotamento
- necessità di spingere con forza per evacuare
- ricorso a manovre digitali per facilitare l'evacuazione
- tempo trascorso in media seduto sul water

STIPSI E M. di PARKINSON

Diagnosi strumentale

Colonscopia o Rx clisma opaco doppio contrasto
Transito intestinale con markers radio-opachi
Rx defecografia
Manometria ano-rettale
EMG sfinteriale

STIPSI E M. di PARKINSON

Un transito intestinale rallentato è stato dimostrato nell'80% dei pazienti portatori di M. di Parkinson, con un tempo di transito più che raddoppiato rispetto ai soggetti controllo.

(Jost WH, Schimrigk K, Klin Wochenschr, 1991)

(Edwards LL, Quigley EMM, Harned RK, et al, Am J Gastroenterol, 1994)

Rx TRANSITO INTESTINALE

STIPSI E M. di PARKINSON

Anomalie ano-rettali nei pazienti con M. di Parkinson

- Contrazione paradossa del m. sfintere esterno e del m. puborettale alla defecazione simulata
- Pressione basale sfinteriale ridotta con facile affaticabilità muscolare
- Contrazione paradossa dello sfintere interno all'evocazione del RRAI invece del normale rilasciamento

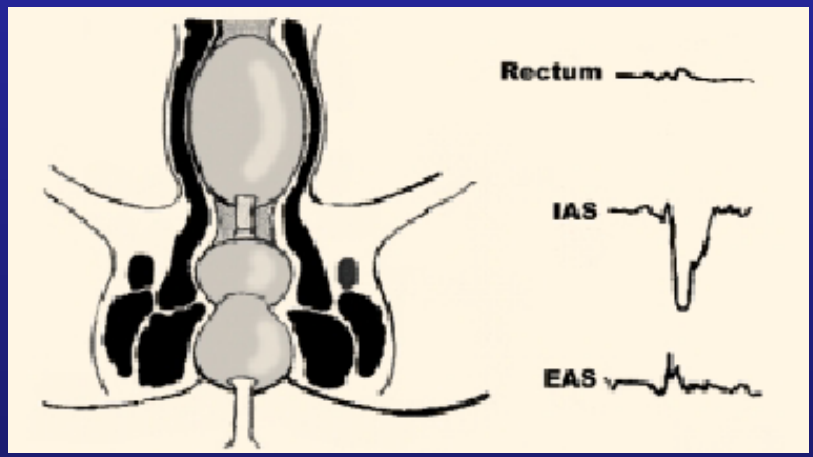
- il risultato è una DISSINERGIA ADDOMINO-PELVICA

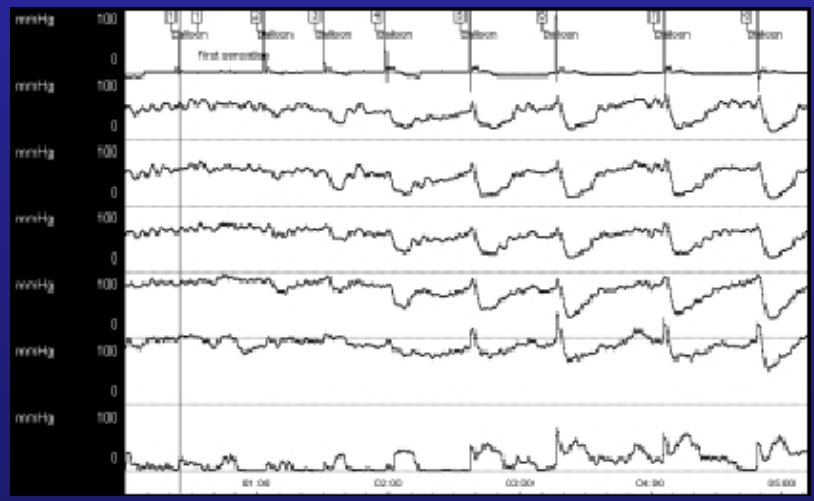
(Mathers SE, Kempster PA, Swash M, J Neurol Neurosurg Psychiatr, 1988)

(Ashraf W, Wszolek ZK, Pfeiffer RF, et al, Mov Disord, 1995)

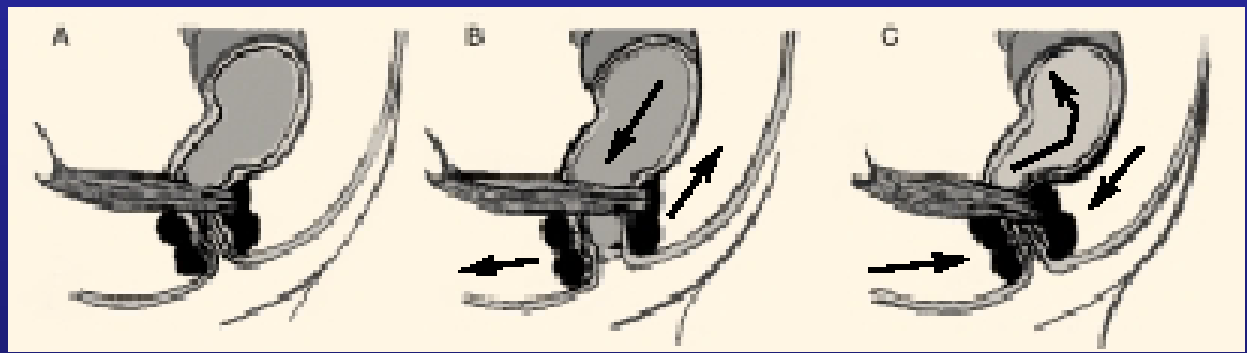
(Stocchi F, Vacca L, D'Alba L, et al, Mov Disord, 1996)

MANOMETRIA ANO-RETTALE





Rx DEFECOGRAFIA



STIPSI E M. di PARKINSON

Gli obiettivi della terapia per la stipsi sono:

- **Attenuare i sintomi**
- **Trattare i disturbi che ne sono alla base**
- **Informare i pazienti della natura cronica della stipsi**

- **Avvertire i pazienti dei potenziali rischi cui vanno incontro in caso di abuso di lassativi e/o ponzamento cronico**

STIPSI E M. di PARKINSON: TERAPIA

DA RALLENTATO TRANSITO

- Incremento apporto di fibre e liquidi con la dieta
- Supplemento di fibre se necessario
- Emollienti fecali
- Bulking agents
- Procinetici
- PEG
- Clisteri

DA DEFECAZIONE OSTRUITA

- Ottimizzare la terapia anti-Parkinson
- Iniezioni di apomorfina
- Iniezioni di tossina botulinica

STIPSI E M. di PARKINSON: TERAPIA

Management of lower gastrointestinal tract dysfunction.

Corazziari E, Badiali D.

Cattedra di Gastroenterologia I, Universita La Sapienza, Rome, Italy.

Semin Neurol. 1996 Sep;16(3):289-96.

Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium.

Ashraf W, Pfeiffer RF, Park F, Lof J, Quigley EM.

Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha 68198-2000, USA.

We evaluated the reliability of patient history and the effect of psyllium on symptoms and colorectal function in 12 patients with Parkinson's disease (PD) and constipation. In all but two, constipation anteceded the development of parkinsonian symptoms. A comparison with prospectively obtained stool diaries confirmed the patients' reported constipation in 7 of the 12 patients. Those patients with confirmed constipation had lower stool weights and reported more straining at stool. Measures of colonic and anorectal function were similar in those who were truly constipated and those who were not. Among those PD subjects with confirmed constipation, psyllium increased stool frequency and weight but did not alter colonic transit or anorectal function. We conclude that prospectively obtained stool diaries should be employed to confirm constipation in PD and that psyllium produces both subjective and objective improvements in constipation related to PD.

Mov Disord. 1997 Nov;12(6):946-51

STIPSI E M. di PARKINSON: TERAPIA

Severe constipation in Parkinson's disease relieved by botulinum toxin.

Albanese A, Maria G, Bentivoglio AR, Brisinda G, Cassetta E, Tonali P.

Institute of Neurology, Sacro Cuore Catholic University, Rome, Italy.

A parkinsonian patient with severe outlet-type constipation was treated with injection of botulinum toxin into the puborectalis muscle. A total of 30 units (Botox) was injected in two sites. Resting anal pressure, maximum voluntary contraction, and pressure on straining were evaluated before treatment and 4, 8, 12, and 16 weeks afterward. Pressure values declined following treatment, the decline of pressure on straining ending by week 12. Proctography performed 8 weeks after treatment showed improvement in the anorectal angle and evacuation of barium paste. The clinical benefit lasted for approximately 12 weeks. The present data show that botulinum toxin is a promising tool for treating outlet-type constipation in Parkinson's disease.

Mov Disord. 1997 Sep;12(5):764-6

STIPSI E M. di PARKINSON

Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease.

Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Grandinetti A, Blanchette PL, Popper JS, Ross GW.

Division of Biostatistics and Epidemiology, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, USA. rda3e@virginia.edu

BACKGROUND: Constipation is frequent in PD, although its onset in relation to clinical PD has not been well described. Demonstration that constipation can precede clinical PD could provide important clues to understanding disease progression and etiology. The purpose of this report is to examine the association between the frequency of bowel movements and the future risk of PD. METHODS: Information on the frequency of bowel movements was collected from 1971 to 1974 in 6790 men aged 51 to 75 years without PD in the Honolulu Heart Program. Follow-up for incident PD occurred over a 24-year period. RESULTS: Ninety-six men developed PD an average of 12 years into follow-up. Age-adjusted incidence declined consistently from 18.9/10,000 person-years in men with <1 bowel movement/day to 3.8/10,000 person-years in those with >2/day (p = 0.005). After adjustment for age, pack-years of cigarette smoking, coffee consumption, laxative use, jogging, and the intake of fruits, vegetables, and grains, men with <1 bowel movement/day had a 2.7-fold excess risk of PD versus men with 1/day (95% CI: 1.3, 5.5; p = 0.007). The risk of PD in men with <1 bowel movement/day increased to a 4.1-fold excess when compared with men with 2/day (95% CI: 1.7, 9.6; p = 0.001) and to a 4.5-fold excess versus men with >2/day (95% CI: 1.2, 16.9; p = 0.025). CONCLUSIONS: Findings indicate that infrequent bowel movements are associated with an elevated risk of future PD. Further study is needed to determine whether constipation is part of early PD processes or is a marker of susceptibility or environmental factors that may cause PD.

Neurology. 2001 Aug 14;57(3):456-62

Il danno gastroduodenale da FANS nell'anziano

Fattori di rischio di danno gastroduodenale da FANS nell'anziano

- Età avanzata (75-89aa doppio rischio di emorragia rispetto a 60-74aa)
- Disabilità fisica
- Limitazione nelle activities of daily living (ADL)
- N° =o>2 ricoveri ospedalieri nell'ultimo anno

Altri fattori associati a danno gastrointestinale da FANS

- Dosaggio più elevato o utilizzo contemporaneo di più FANS
- Concomitante somministrazione di cumarinici o cortisonici
- Anamnesi positiva per ulcera peptica o disturbi dispeptici
- Malattie concomitanti: IR, diabete mellito, epatopatie

Modificazioni fisiopatologiche della mucosa gastro-duodenale

Con l'avanzare dell'età i fattori protettivi della mucosa si riducono mentre i fattori aggressivi (secrezione di acido e pepsina) rimangono sostanzialmente invariati.

Strategie di prevenzione del danno da FANS nell'anziano

I Non assumere FANS

Suggerimento meno ovvio di quanto si pensi.

5-18% dei casi la somministrazione di farmaci, principalmente antidolorifici, avviene secondo una autoprescrizione.

II Utilizzare FANS meno gastrolesivi e a dosaggio inferiore

- Effetto lesivo differente tra i vari FANS
- Ibuprofene ha presentato il più basso RR aggregato, seguito da aspirina e diclofenac
- Emorragia gastrointestinale è più frequente impiegando farmaci ad emivita plasmatica più prolungata
- Il fattore più importante nel determinare la lesività di un FANS è il dosaggio

FANS	N° studi	RR aggregato
Ibuprofene	11	1
ASA	6	1.6
Fenoprofene	2	1.6
Diclofenac	9	1.8
Sulindac	5	2.1
Naprossene	11	2.2
Indometacina	12	2.4
Tolmetina	2	3.0
Piroxicam	11	3.8
Ketoprofene	7	4.2
Azapropazone	2	9.2

Henry Br Med J 1996

III Impiego di farmaci inibitori selettivi della COX2

I cosiddetti “coxib” sono efficaci nel controllare il dolore e l’infiammazione articolare allo stesso modo di FANS non selettivi inducendo per contro meno effetti gastrolesivi.

Ma …

IV Prescrizione di un farmaco gastro-protettivo

- Metanalisi di trial clinici negli ultimi 30 anni ha dimostrato che gli H2 antagonisti NON sono in grado di prevenire UG da FANS
- Il misoprostol è efficace, ma a dosaggi molto elevati
- PPI efficaci e ben tollerati