



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE
BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 161
28 maggio 2015
Anno XV

IN QUESTO NUMERO:

1. PARKINSONISMO IATROGENO: un'ANALISI dei POSSIBILI MECCANISMI NEUROPATOLOGICI
2. Un CASO di ENCEFALOPATIA POSTERIORE REVERSIBILE ASSOCIATA a CONSUMO di LIQUIRIZIA in un BAMBINO di 10 ANNI
3. La RACCOMANDAZIONE n.17 del MINISTERO della SALUTE per la PREVENZIONE degli ERRORI in TERAPIA FARMACOLOGICA in AMBITO OSPEDALIERO

1. PARKINSONISMO IATROGENO: un'ANALISI dei POSSIBILI MECCANISMI NEUROPATOLOGICI

Il parkinsonismo farmaco-indotto, o iatrogeno (PI) è la più comune causa di parkinsonismo dopo la Malattia di Parkinson (MP). Come già trattato nel nostro Notiziario (vedi n° 83 e 122 di *neuro...Pillole*), diverse categorie di farmaci sono state associate alla comparsa di PI (Tabella 1), primi fra tutti gli antagonisti dopaminergici dei recettori D2 (antipsicotici o neurolettici). Molti aspetti, sia clinici che neuropatologici riguardanti il PI non sono ancora del tutto chiariti, e sono stati oggetto di un'analisi di recente pubblicazione (*Mov Disord* 2015;30:780-5). Generalmente il PI si risolve nell'arco di circa 6 mesi dalla sospensione del farmaco nel 70% circa dei pazienti, ma nei casi rimanenti può persistere e perfino peggiorare (*Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:808-14). È stato suggerito che in questi pazienti la somministrazione di farmaci ad azione parkinsonizzante possa contribuire a "smascherare" una MP subclinica. In particolare, dai risultati di uno studio prospettico di popolazione, della durata di 15 anni, il rischio di MP è risultato aumentato di circa 3 volte nei soggetti con una storia pregressa di assunzione di neurolettici, e solo il 30% dei casi sviluppava una probabile MP durante il trattamento farmacologico (*Neurology* 2012;79:1615-21). È stato quindi ipotizzato che l'assunzione di neurolettici potrebbe rappresentare di per sé un fattore di rischio di MP. Oltre all'effetto più assodato di blocco dei recettori dopaminergici D2 post-sinaptici, studi su modelli animali e cellulari hanno suggerito che i neurolettici in particolare, ma anche farmaci quali la flunarizina e la cinnarizina potrebbero esercitare un effetto diretto neurotossico sui neuroni dopaminergici, mediato da un'inibizione dell'attività della catena respiratoria mitocondriale (*Ann Neurol* 1993; 33:512-17; *Mol Pharmacol* 1994;45:158-63), con aumento del turnover di dopamina (DA), di produzione di radicali liberi e la comparsa di processi neuroinfiammatori, con conseguenze potenzialmente irreversibili a livello del sistema dopaminergico presinaptico (*Brain Res* 2004;995:14-22). Come sottolineato dagli autori dell'articolo, dal punto di vista clinico e prognostico sarebbe importante identificare il fenotipo clinico che predispone allo sviluppo di MP dopo assunzione cronica dei farmaci associati al

rischio di PI, così come il ruolo esercitato dal profilo farmacologico dei diversi agenti implicati nel PI.

TABELLA 1. FARMACI A POTENZIALE EFFETTO PARKINSONIZZANTE

RISCHIO DI PARKINSONISMO	GRUPPO FARMACOLOGICO	FARMACO
ALTO	<ul style="list-style-type: none"> ● Antagonisti recettori D2 DA ● Depletori di DA ● Bloccanti la sintesi di DA ● Calcio antagonisti (canali P) 	<p>Antipsicotici (neurolettici) tipici</p> <ul style="list-style-type: none"> - fenotiazine (clorpromazina) - butirrofenoni (aloperidolo) - tioxanteni (flupentixolo) <p>Antipsicotici atipici (ad alte dosi)</p> <ul style="list-style-type: none"> - benzamidi (sulpiride) - difenilbutilpiperazine (pimozide) - dibenzildiazepine (clozapina) <p>Tetrabenazina, reserpina</p> <p>Alfa-metildopa</p> <p>Flunarizina, cinnarizina</p>
MEDIO	<ul style="list-style-type: none"> ● Antiemetici/agenti motilità gastrica ● Calcio antagonisti (canali L) 	<p>Proclorperazina, metoclopramide, benzamidi sostituite (levosulpiride, amisulpiride)</p> <p>Verapamil, diltiazem</p>
BASSO	<ul style="list-style-type: none"> ● Antidepressivi ● Altri 	<p>Inibitori ricaptazione serotonina (fluoxetina, sertralina)</p> <p>Litio, acido valproico, fenitoina, amiodarone, tacrolimus, procaina, ciclosporina</p>

Tabella riadattata da: Erro R, Bhatia KP, Tinazzi M. *Movement Disord* 2015;30:780-5.

A cura di **Manuela Contin**

2. Un CASO di ENCEFALOPATIA POSTERIORE REVERSIBILE ASSOCIATA a CONSUMO di LIQUIRIZIA in un BAMBINO di 10 ANNI

La *Liquirizia* (*Glycyrrhiza glabra* L.) è una pianta ben nota e utilizzata in fitoterapia. La radice contiene fra gli altri principi attivi la **glicirrizina**, costituita da sali di calcio e ammonio dell'acido

glicirrizico, cui vengono attribuite proprietà antinfiammatorie e cicatrizzanti sulla mucosa gastrica e duodenale ed effetti immunomodulatori. L'acido glicirrizico viene idrolizzato dalla flora batterica e trasformato in **acido glicirretico**, forma biologicamente attiva, la cui azione principale è quella di inibire l'enzima responsabile della conversione del cortisolo (idrocortisone) in cortisone, con conseguente aumento dei livelli plasmatici di idrocortisone. L'idrocortisone può indurre gli stessi effetti sistemici dell'aldosterone (ritenzione di sodio, ipopotassiemia, ipertensione arteriosa). Questi effetti si verificano ad alti dosaggi di liquirizia e per periodi di assunzione prolungati (*F. Firenzuoli. Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci. Ed. Tecniche Nuove, 2009*). Ed è riconducibile ad un alto consumo di caramelle di liquirizia il caso riportato il mese scorso di **encefalopatia posteriore reversibile** (PRES, sindrome clinica rara, su base tossica, caratterizzata da un quadro neuroradiologico tipico, in cui la corteccia risulta edematosa), in un bimbo di 10 anni ricoverato al Dipartimento di emergenza pediatrica dell'ospedale Sant'Orsola di Bologna per una crisi generalizzata tonico-clonica, in assenza di febbre (*Pediatr Neurol 2015;52:457-9*). Gli esami generali e neurologici del bambino al momento dell'accesso in ospedale erano normali, fatta eccezione per gli alti valori di pressione sanguigna (135/88 mmHg) e le concentrazioni ematiche di potassio ai limiti inferiori dell'intervallo di riferimento (3,5 mmol/L). Dopo un grappolo di altre tre crisi generalizzate e il persistere degli alti valori pressori, l'indagine di risonanza magnetica confermava il sospetto diagnostico di PRES ed il bambino veniva trattato con una combinazione di ACE inibitori e amlodipina per l'ipertensione, con l'ottenimento di valori pressori normali (100/64 mmHg). Rimanevano da chiarire le cause dell'ipertensione, associata a concentrazioni plasmatiche di potassio ai limiti inferiori del range e ad alte concentrazioni di cortisolo, in assenza di disturbi surrenalici. Solo a distanza di una settimana dal ricovero, nel corso di una visita ambulatoriale di controllo veniva notato dai medici il colore nerastro dei denti del bambino, che riferiva un consumo di almeno 20 caramelle di liquirizia al giorno negli ultimi 4 mesi. E' stato quindi stimato dai dati presenti sulla confezione che ogni caramella conteneva 120 mg di liquirizia, e che il bambino ne aveva assunto circa 2400 mg al giorno, pari a 72 mg di acido glicirrizico (2,88 mg/kg), quantitativo ben al di sopra del limite superiore di 2,0 mg/kg raccomandato negli adulti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organ Tech Rep Ser 2005;928:1-156*). Come ricordato dagli autori, mentre sono stati riportati in letteratura diversi casi di ipertensione in soggetti adulti associati ad abuso di liquirizia questo è il primo caso riferito ad un bambino. E' peraltro importante che sull'etichetta dei prodotti a base di liquirizia si segnali il rischio d'ipertensione in caso di consumo eccessivo.

A cura di Manuela Contin

3. La **RACCOMANDAZIONE n.17** del **MINISTERO della SALUTE** per la **PREVENZIONE degli ERRORI in TERAPIA FARMACOLOGICA in AMBITO OSPEDALIERO**

In tema di prevenzione degli errori in corso di terapia farmacologica, segnaliamo la recente pubblicazione, a cura del Ministero della Salute, della **Raccomandazione n. 17** per la "**Riconciliazione della terapia farmacologica**". Il documento si pone come obiettivo la prevenzione degli errori in terapia nei momenti cosiddetti di **transizione di cura**, rappresentati dal ricovero del paziente in ospedale e dalla sua dimissione, dal suo trasferimento tra reparti della stessa struttura o ad altra struttura sanitaria. In queste fasi delicate di passaggio delle consegne, errori di terapia correlati a **discrepanze non intenzionali** (omissione dei farmaci, assunzioni non necessarie) possono causare danni al paziente, con un prolungamento delle degenze o ricoveri ripetuti, e l'impiego di ulteriori risorse sanitarie. La Raccomandazione è rivolta alle Direzioni aziendali e agli operatori sanitari coinvolti nel processo di cura del paziente nell'ambito delle strutture ospedaliere ed extraospedaliere pubbliche e private accreditate e per alcuni aspetti interessa anche i medici di medicina generale e i pediatri di famiglia. Le azioni previste comprendono una prima fase di **Ricognizione**, tramite scheda cartacea o informatizzata, che consiste nella raccolta di informazioni complete ed accurate sul paziente e sui medicinali assunti; una seconda fase di **Riconciliazione**, ossia di confronto fra la terapia in corso e le nuove disposizioni ritenute necessarie per l'attuale circostanza clinica, con particolare attenzione alle possibili **incongruenze terapeutiche** (sovrapposizioni, omissioni, interazioni, controindicazioni). Fondamentale infine la **Comunicazione** fra operatori sanitari delle diverse sottoarticolazioni/strutture e tra questi e i pazienti: un'informazione puntuale e motivata delle modifiche apportate al trattamento terapeutico contribuisce ad evitare errori nell'assunzione cronica dei farmaci a domicilio. Per saperne di più:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2354_allergato.pdf . **A cura di Manuela Contin**

neuro...Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna
Via Foscolo 7, 40123 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

Direttore responsabile Manuela Contin

Redazione Fiorenzo Albani, Manuela Contin, Giovanna Lopane, Roberto Riva; **Segreteria di redazione** Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, UOC Clinica Neurologica
Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Via Altura 1/8- 40139 Bologna

Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it

<http://www.dibinem.unibo.it/>

Stampa in proprio

Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06