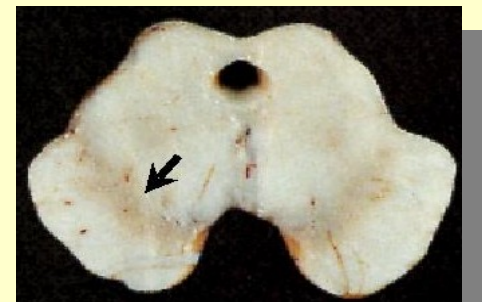
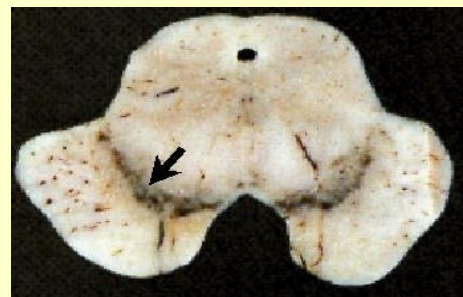
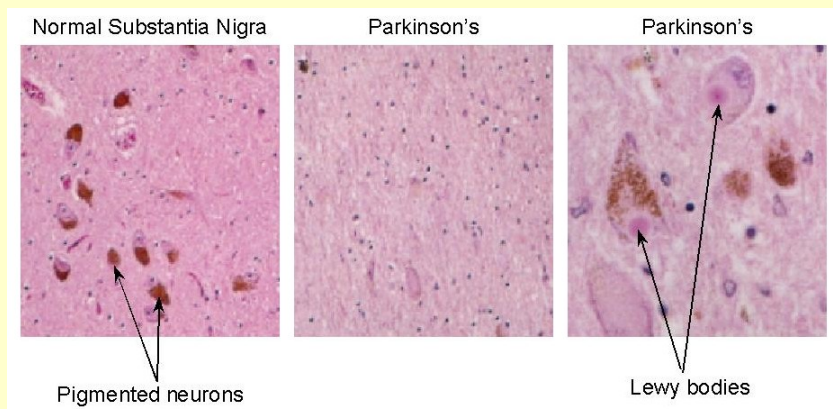


# ***Malattia di Parkinson***

**Sindromi correlate**

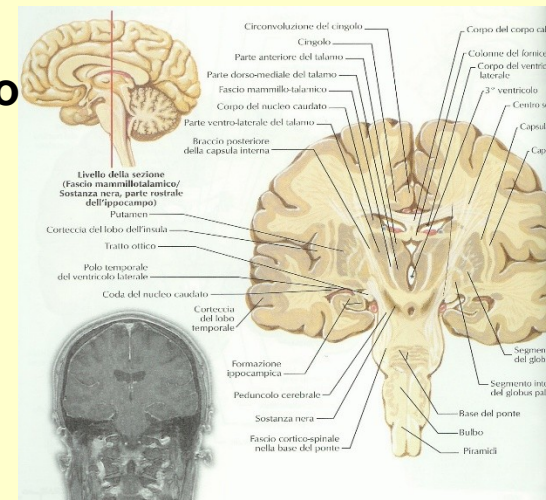
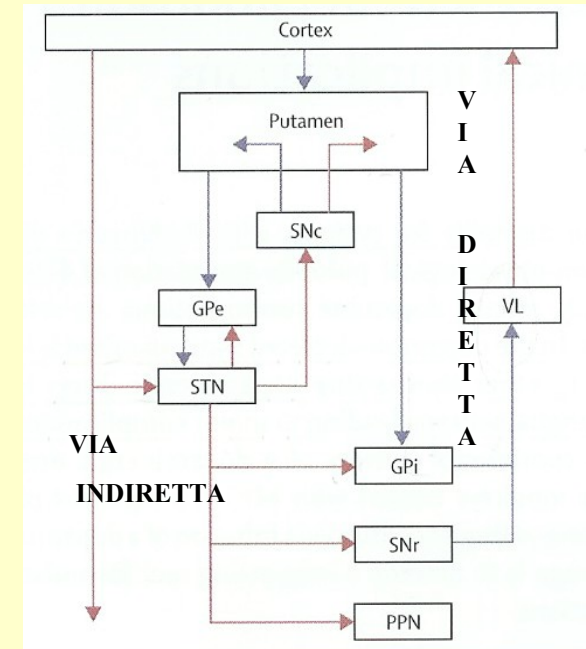
# MALATTIA DI PARKINSON (MP)

- Seconda patologia neurodegenerativa dell'adulto dopo Malattia di Alzheimer (incidenza: 4-23/100.000 e prevalenza: 31-300/100.000 abitanti nella popolazione dopo i 50 aa)
- Perdita di neuroni dopaminergici nella sostanza nera (SN) e presenza di inclusioni citoplasmatiche (corpi di Lewy) nei neuroni residui



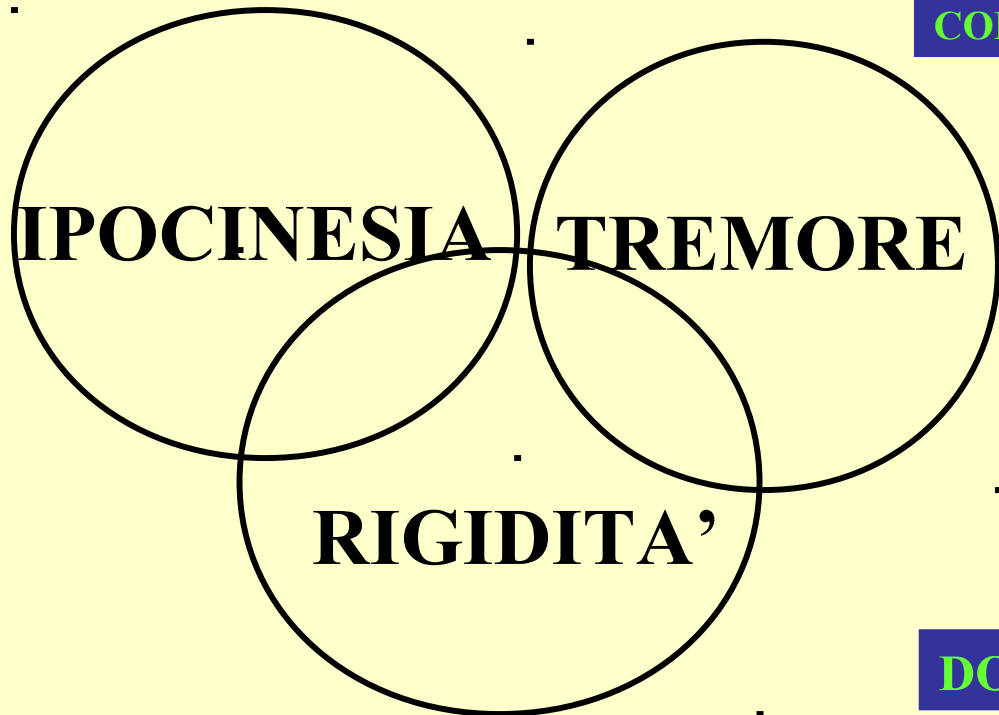
# Aspetti anatomici e neurofisiologici

- Le strutture principalmente coinvolte sono:
  - gangli della base: striato (caudato e putamen)
  - Sostanza nera (SN) mesencefalica
- Fitta rete di interconnessioni neuronali deputato all'elaborazione delle informazioni ricevute dalla corteccia cerebrale per poi riverberare i risultati una volta elaborati nuovamente alla corteccia (via diretta e indiretta)
- Il principale neurotrasmettitore è la dopamina, liberata dalla SN mesencefalica che modula i circuiti striato corticali (via nigro-striatale)
- Convolgimento di altri sistemi (via mesolimbico e meso corticale) deputati al controllo di sistemi non motori (cognitivi).



# MALATTIA DI PARKINSON: quadro clinico

## DISTURBI MOTORI



## DISTURBI NON MOTORI

- DISTURBI COMPORTAMENTALI
- DISTURBI COGNITIVI
- DISTURBI AUTONOMICI

### COMPORAMENTO

- Depressione
- Disturbi del sonno
- Perdita di peso

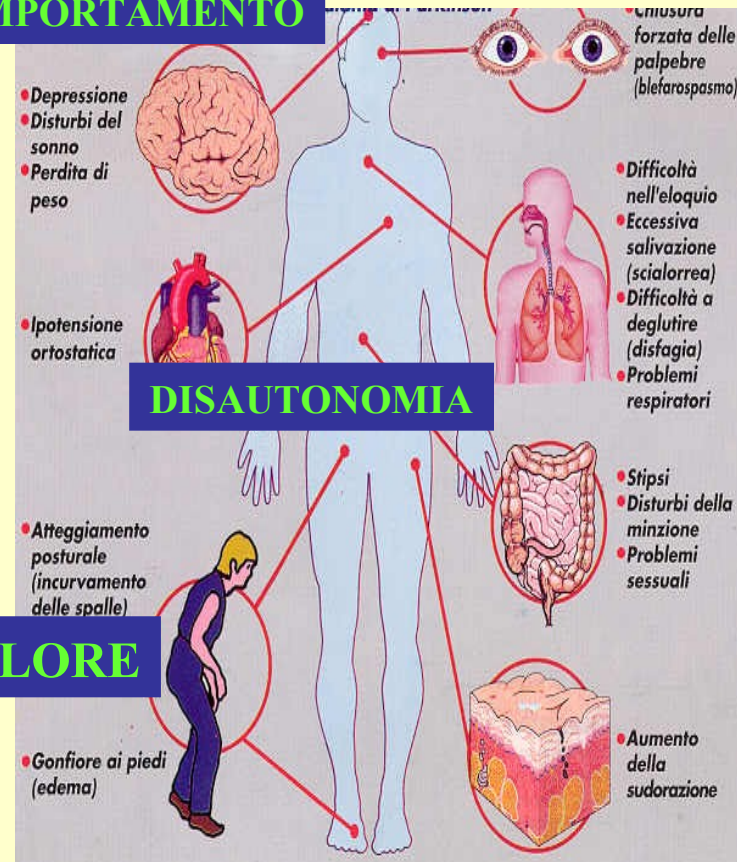
- Ipotensione ortostatica

### DISAUTONOMIA

- Atteggiamento posturale (incurvamento delle spalle)

### DOLORE

- Gonfiore ai piedi (edema)



## **MALATTIA DI PARKINSON (MP)**

---

- **Primi segni clinici compaiono quando vi sia stata una perdita di almeno il 60-70% del contenuto di dopamina striatale (gangli della base)**
- **Fase presintomatica di malattia, in media 5 anni prima della comparsa dei sintomi motori, in cui vi è un'attiva perdita neuronale**

# CRITERI DIAGNOSTICI CLINICI

## dell'UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB)

---

*Bradicinesia*: lentezza nell'iniziare i movimenti volontari con progressiva riduzione in velocità ed ampiezza di azioni ripetitive

+

Almeno una delle seguenti:

- *Rigidità* muscolare
- *Tremore a riposo* della frequenza di 4-6 Hz
- *Instabilità posturale* non causata da disfunzioni primarie del sistema visivo, vestibolare, cerebellare o propriocettivo

• MP POSSIBILE: presenza di almeno 2 dei 4 sintomi cardinali, assenza dei sintomi atipici, documentata risposta alla L-dopa

• MP PROBABILE: presenza di almeno 3 dei 4 sintomi cardinali, assenza per almeno 3 anni di sintomi atipici, documentata risposta alla L-dopa o DA-agonisti

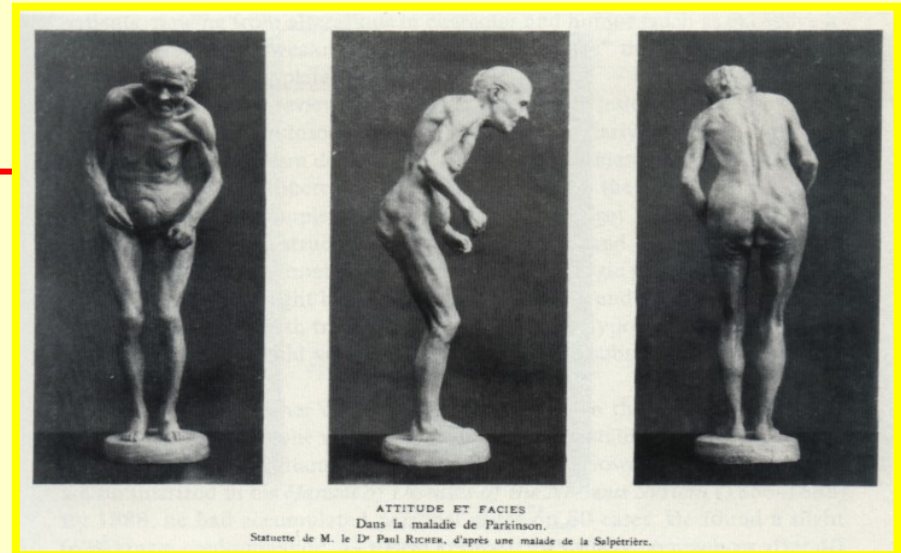
• MP DEFINITO: presenza di tutti i criteri per la diagnosi di MP probabile e conferma autoptica



# BRADICINESIA-ACINESIA

---

- Ipomimia facciale
- Fissità dello sguardo
- Riduzione ammiccamento
- Parola monotona e sussurrata
- Palilalia (*ripetizione automatica di sillabe o di parole*)
- Scialorrea (*dovuta alla difficoltà a deglutire da parte dei muscoli faringei*)
- Perdita dei movimenti spontanei (*accomodarsi in posizione seduta, accavallare le gambe, gesticolare*)
- Micrografia
- Paligrafia (*scrittura ripetuta di sillabe o parole*)



# RIGIDITA'

---

- Presente nel 90-100% dei casi
- Rigidità plastica
- Interessamento sia dei muscoli gravitari che antigravitari
- Fenomeno della troclea dentata (*percezione di piccoli, regolari e ritmici cedimenti dell'ipertonia durante la flessione-estensione passiva di un segmento corporeo*)
- In fase iniziale evocabile con il segno di Froment (*facendo effettuare al paziente movimenti con l'arto controlaterale a quello in esame*)
- Atteggiamento in lieve flessione del capo, del tronco e degli arti
- Atteggiamento in flessione della prima falange delle dita della mano sul metacarpo ed in iperestensione delle ultime due falangi



# TREMORE PARKINSONIANO

---

- Presente nel 70-100% dei casi
- Tremore quasi esclusivamente a riposo, anche se in alcuni casi può essere presente una componente posturale
- Frequenza: 4-6 Hz
- Esordio asimmetrico, di solito nei segmenti distali di un arto superiore
- Movimento oscillatorio delle dita della mano a tipo “contar monete” o “far pillole”
- Il tremore si può estendere alla mandibola, labbra, lingua e radici degli arti
- Si accentua con gli stimoli emotivi e scompare durante il sonno

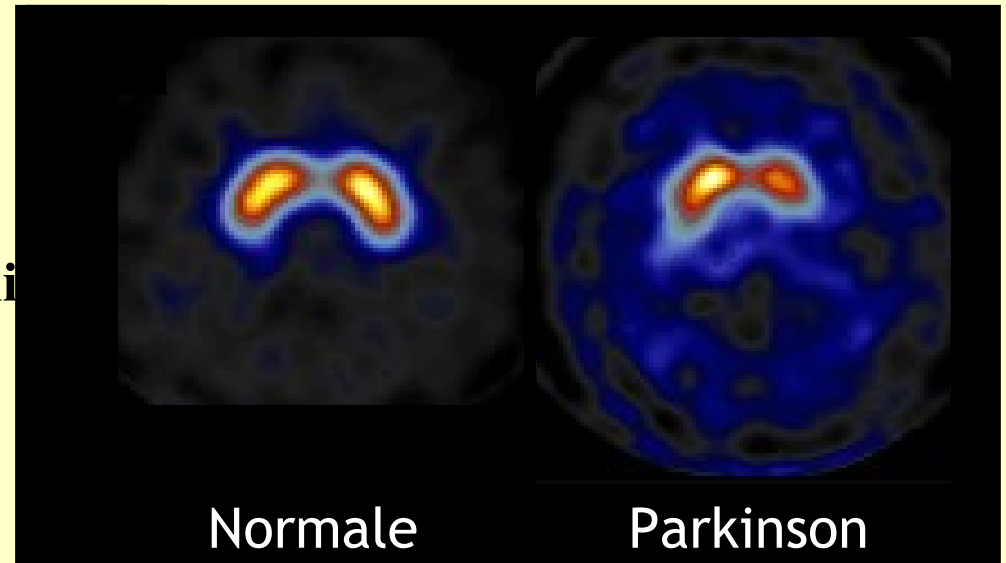
# **SPECT con [123I]-FP-βCIT (DaTSCAN)**

---

➤ Il tracciante si lega selettivamente al trasportatore cerebrale di Dopamina (DaT) localizzato a livello pre-sinaptico delle terminazioni nervose nigro-striatali

➤ Marcatore biologico della degenerazione dei neuroni dopaminergici nigro-striatali.

➤ Specificità >95% (discriminazione MP e soggetti sani o con tremore essenziale)



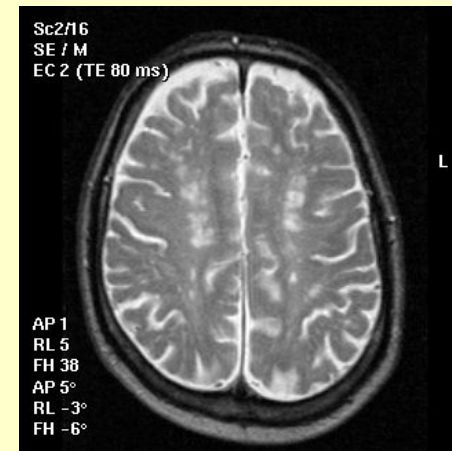
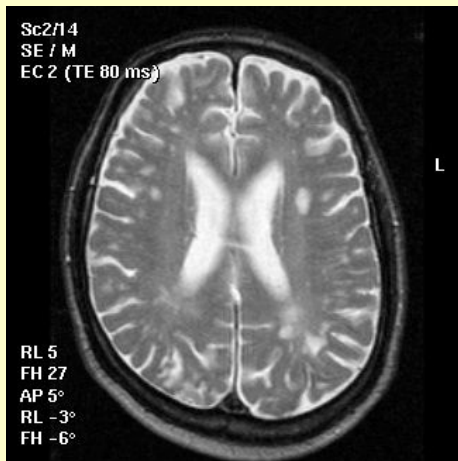
➤ Una riduzione della captazione di almeno il 40% rispetto ai soggetti di controllo è riscontrabile già nelle prime fasi di malattia e addirittura in fase pre-sintomatica

➤ Tuttavia non consente una diagnosi differenziale tra MP idiopatica e parkinsonismi atipici.

# **Diagnosi di PD: conferma strumentale**

## **Esami di Neuroimmagini**

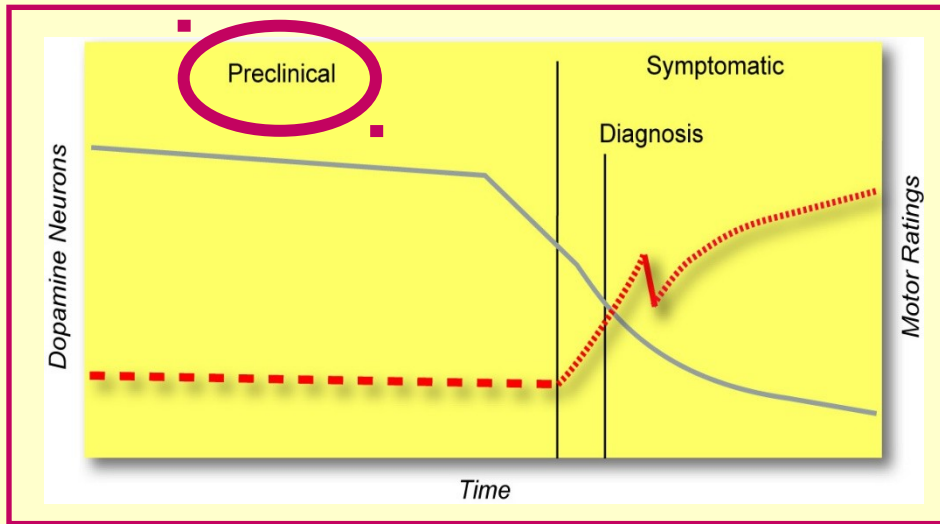
---



**Lesione ischemica ai nuclei della base**

**Encefalopatia vascolare diffusa**

# FASE PRECLINICA E DISTURBI NON MOTORI

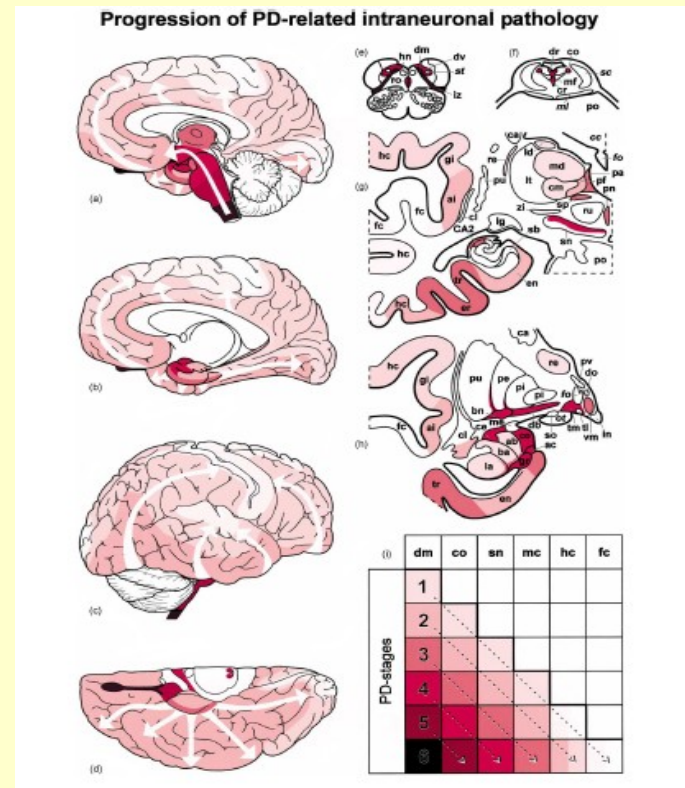


## Sintomi non motori:

- Non solo nelle fasi avanzate di malattia
- ma anche nelle fasi iniziali
- precedere di oltre un decennio l'espressione dei sintomi motori

Correlati con la progressione della patologia dei corpi di lewy nella MP.

Contributo dopamionergico ai sintomi non motori nella MP



# ***SINTOMI NON MOTORI***

---

## **SINTOMI NEUROPSICHIATRICI**

- **Depressione, apatia, ansia**
- **Anedonia**
- **Deficit attentivi, demenza**
- **Allucinazioni, deliri**
- **Disturbi comportamentali**

## **SINTOMI DISAUTONOMICI**

- **Disturbi sfinterici**
- **Ipotensione ortostatica**
- **Disfunzione sessuale**

## **SINTOMI SENSITIVI**

- **Dolore**
- **Parestesie**
- **Iposmia**

## **DISTURBI DEL SONNO**

Restless legs and periodic limb movements  
REM sleep behaviour disorder, sogni vividi  
Sonnolenza diurna

## **SINTOMI GASTROINTESTINALI**

- **Ipersalivazione**
- **Ageusia**
- **Disfagia**
- **Nausea, vomito**
- **Stipsi**

## **ALTRI SINTOMI**

- **Fatica**
- **Disturbi visivi**
- **Seborrea**
- **Perdita di peso**

## ***Disturbi visivi-ridotta acuità visiva***

---

- Pazienti con MP hanno una aumentata incidenza di **GLAUCOMA (23,7%) e di CATARATTA**
- .
- Talora le **allucinazioni visive** scompaiono dopo chirurgia della cataratta.
- Dosaggi troppo elevati di alfa tocoferolo (Vt E) sembra facilitino l'insorgenza o il peggioramento dell'opacità del cristallino.

# ***Parkinsonismi***

---

## **PRIMITIVI**

- **Malattia di Parkinson idiopatica (PD)**
- **Atrofia Multisistemica (MSA)**
- **Malattia a corpi di Lewy diffusi (DLB)**
- **Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP)**
- **Degenerazione Cortico-Basale (CBD)**

## **SECONDARI**

- **Parkinsonismo da Farmaci**
- **Parkinsonismo Vascolare**
- **Parkinsonismo da Neurotossine**
- **Parkinsonismo Post-traumatico**
- **Parkinsonismo da Idrocefalo Normoteso**
- **Parkinsonismo Post encefalitico**
- **Parkinsonismo associato a lesioni strutturali dell'encefalo (tumori cerebrali, ematomi, ascessi, MAV)**
- **Parkinsonismo Dismetabolico (Ipoparatiroidismo, Wilson)**
- **Parkinsonismo con deficit genetico noto**



# Come e quando iniziare il trattamento

- È importante impostare correttamente la terapia in fase iniziale, per un miglior controllo dei sintomi successivamente in fase avanzata.

**Quadro clinico**

**Età**

**Condizioni generali**

**Contesto familiare**

**Attività lavorativa**

**Profilo cognitivo**

**Profilo psicologico**

**Aspettative del paziente**

**Aspettative dei familiari**

**Effetti collaterali dei farmaci**

**Comorbidità**

**Sintomi assiali**

**Sintomi non motori**

**Progetto terapeutico-riabilitativo multidimensionale**

**Terapia mirata per categorie di pazienti**

## Come e quando iniziare il trattamento

- La L-dopa esercita un migliore effetto sintomatico rispetto ai DA-agonisti, ma determina una più precoce comparsa di fluttuazioni motorie e discinesie.
- I DA-agonisti evidenziano una maggiore frequenza di effetti collaterali dopaminergici periferici (nausea, vomito, ipotensione, aritmie) e centrali (sonnolenza, colpi di sonno, sogni vividi, allucinazioni)

# **FASE INIZIALE: LA SCELTA DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA**

## **Malattia di Parkinson ad esordio precoce (< 50 anni)**

**Monoterapia con DA-agonista**

**Associazione precoce di L-dopa a basso dosaggio e DAagonista**

## **Malattia di Parkinson (50 anni – 70 anni)**

**Monoterapia con DA-agonista**

**Monoterapia con L-dopa (basso dosaggio)**

**Associazione L-dopa/DA-agonista**

## **Malattia di Parkinson (> 70 anni)**

**Monoterapia con L-dopa (basso dosaggio)**

**Associazione L-dopa/DA-agonista**

# COMPLICANZE MOTORIE

---

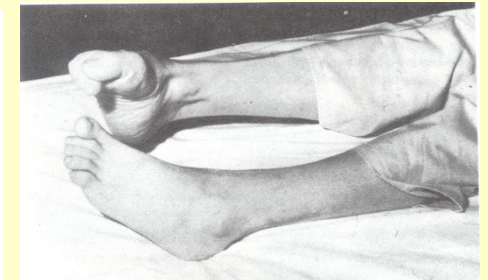
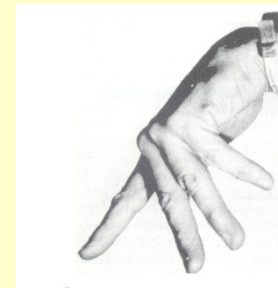
## ● Fluttuazioni motorie e movimenti involontari correlati alla malattia:

- Freezing
- Cinesia paradossa
- Movimenti distonici



## ● Fluttuazioni motorie e movimenti involontari correlati alla terapia con L dopa:

- Perdita di risposta
- Risposta ritardata (delayed on o mancata risposta)
- Deterioramento di fine dose (wearing off)
- Fenomeni on-off
- Discinesie e distonie di picco/fine dose

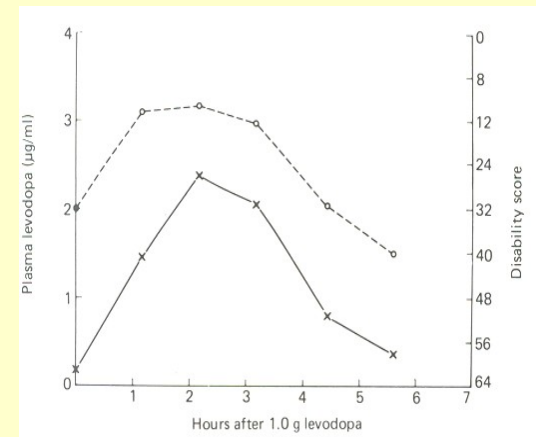


# PATOGENESI COMPLICANZE MOTORIE

Due tipi di risposta alla LDopa:

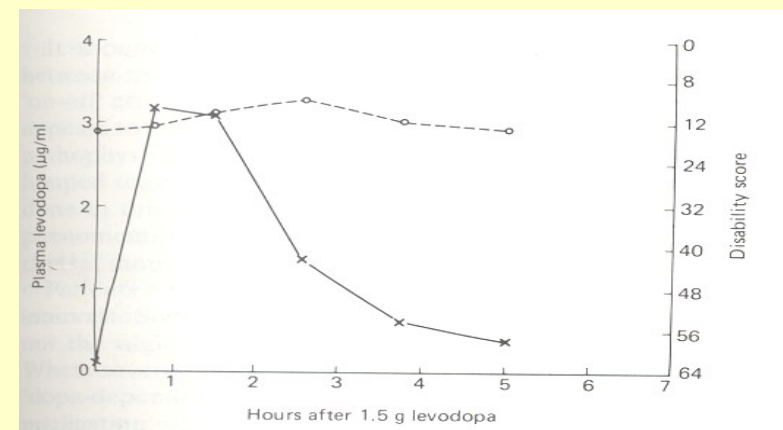
## ● RISPOSTA DI BREVE DURATA:

- miglioramento dei sintomi che dura minuti od ore e si manifesta dopo una singola somministrazione di L-dopa in fase con le concentrazioni plasmatiche del farmaco.



## ● RISPOSTA DI LUNGA DURATA:

- si manifesta dopo giorni o settimane di trattamento e richiede un altrettanto lungo periodo di tempo per esaurirsi.
- Persiste nonostante la caduta dei livelli plasmatici di farmaco ed è ritenuta secondaria alla possibilità di stoccaggio della L-dopa esogena nei terminali dopaminergici residui.



# ***PATOGENESI COMPLICANZE MOTORIE***

---

## **● Progressione di malattia:**

- **Perdita di capacità di stoccaggio della dopamina**
- **Perdita della risposta di lunga durata per cui i livelli di dopamina cerebrale**
- **permane solo una risposta di breve durata**
- **stimolazione pulsata e non più continua dei recettori dopaminergici.**
- **conseguente alterazione del pattern di scarica dai gangli della base verso le aree motorie corticali, favorendo la comparsa di discinesie e fluttuazioni motorie.**

## ***Terapia farmacologica nella fase avanzata***

---

- **Prolungare gli effetti della stimolazione dopaminergica attraverso l'uso di farmaci che protraggano gli effetti della L dopa**
  - **L-Dopa (in formulazioni RP)**
  - **COMT-I (Entacapone, Tolcapone)**
  - **I-MAO (Selegelina, Rasagilina)**
  - **Dopamino agonisti**



# Terapia non invasiva

---

## 1. APOMORFINA PER INFUSIONE SOTTOCUTANEA CONTINUA

MICROJET CRONO PAR  
POMPA PORTATILE DI FARMACI PER LA  
TERAPIA ANTIPARKINSON



ESEMPI DI COME INDOSSARE LA POMPA

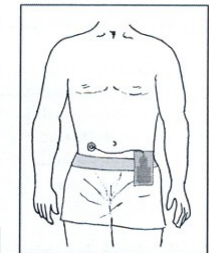
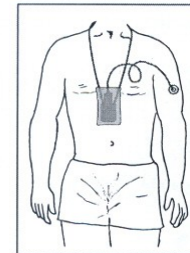


Figura 1

## 2. INFUSIONE DUODENALE CONTINUA DI L-DOPA



# ***DEMENZA***

---

# Demenza

---

Stato di **progressivo decadimento delle funzioni cognitive** riconducibile ad una **patologia organica** che porta il paziente ad una **progressiva perdita dell'autonomia funzionale**.

**Cause:** parz reversibili (forme secondarie), irreversibili (forme degenerative).

**DSM-IV:** compromissione **memoria** e almeno una delle seguenti **funzioni cognitive**:  
linguaggio, prassie, riconoscimento oggetti e funzioni esecutive.

**DSM-V:** da **demenza** a **disordini neurocognitivi maggiori e moderati** i cui criteri diagnostici sono: declino cognitivo in uno o più domini (attenzione, funzioni esecutive, apprendimento, memoria, linguaggio, percezione, cognizione sociale) con *significativa o meno* interferenza sull'indipendenza nelle attività quotidiane.

# Dati epidemiologici

---

**Prevalenza:** 6,4% popolazione > 65 aa (40% popolazione > 85 aa).

**Dati OMS:** 36,5 milioni nel mondo (2010) a € 65,5 milioni nel mondo (2030).

**Incidenza:** aumenta in modo esponenziale tra i 65 e i 90 anni, in Italia è 1% nei maschi e 1,3% nelle femmine.

Su una popolazione di 145.000 abitanti (ULSS21), di cui 19,5% > 65 aa, si stimano 1800 pazienti affetti da demenza con un'incidenza di circa 280 nuovi casi/anno

## **Demenze ad esordio precoce (< 65 y):**

**54/100.000 (UK population, Harvey et al, 2003).**

**La presentazione clinica delle forme ad esordio precoce può essere differente.**

**AD 34%**

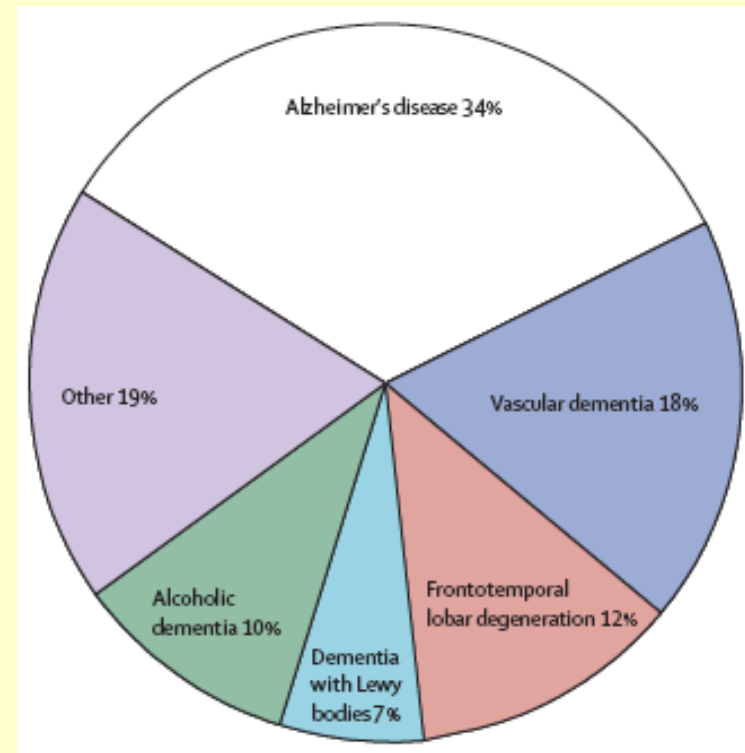
**VaD 18%**

**FTD 12%**

**LBD 7%**

**Alcoholic 10%**

**Other 19%**



# ***Demenze non-Alzheimer***

---

## **15-20%: Demenze vascolari (varie forme)**

- segni/sintomi focali secondari alla lesione
- esordio insidioso (SVD) o improvviso
- Perdita di memoria in misura inferiore rispetto a AD
- Coesistere di dist. linguaggio, visuo-spaziali e altre funzioni cognitive
- frequenti modificazioni dell'umore e apatia

# Declino Cognitivo Lieve (MCI)

---

Tra invecchiamento normale e demenza:

Primi criteri diagnostici AD nel 1984

Nel 1999 nasce il concetto di Mild Cognitive Impairment (MCI)

per definire la fase di transizione tra l'invecchiamento

normale e la demenza, indicando persone con *deficit subclinico e*

*isolato* **senza** interferenza con le attività quotidiane **ma potenzialmente**

a rischio di sviluppare l'AD (warning).

MCI è un disturbo soggettivo di memoria, preferibilmente confermato

da un familiare, obiettivabile alla valutazione neuropsicologica,

normale funzionamento cognitivo generale, indipendenza nelle attività quotidiane, assenza di demenza e di altre patologie in grado

d'indurre disturbi di memoria.

# ***Demenze secondarie***

## ***(potenzialmente reversibili)***

---

- Neoplastiche / paraneoplastiche
- Traumatiche (ematoma sottodurale cronico)
- Idrocefalo normoteso
- Tossiche (abuso etilico, farmaci, deficit vit. B e E, esposizione a CO)
- Metaboliche (uremia, epatopatia, paratiroidi)
- Infettive (HSV, Borrelia, HIV, TBC, ...)
- Infiammatorie (SM, autoimmuni)
- Psichiatriche (Depressione)



# ***Visita neurologica presso il CDCD***

---

valutazione del core sindromico, segni e/o sintomi associati

**MMSE, ADL e IADL : SCALE DI VALUTAZIONE**

inquadramento clinico preliminare ed orientamento

diagnostico

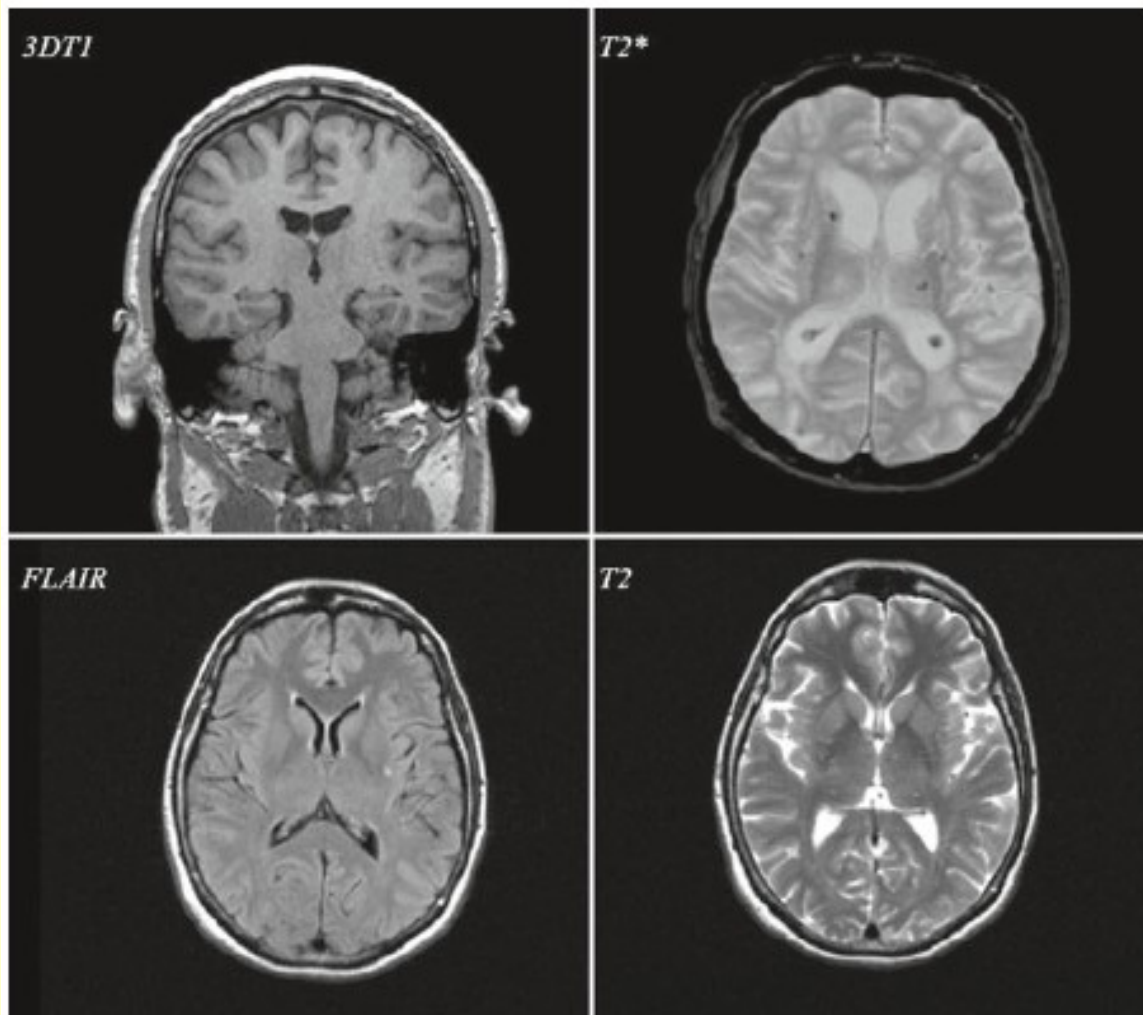
**ADL (ACTIVITIES OF DAILY LIVING) 6**

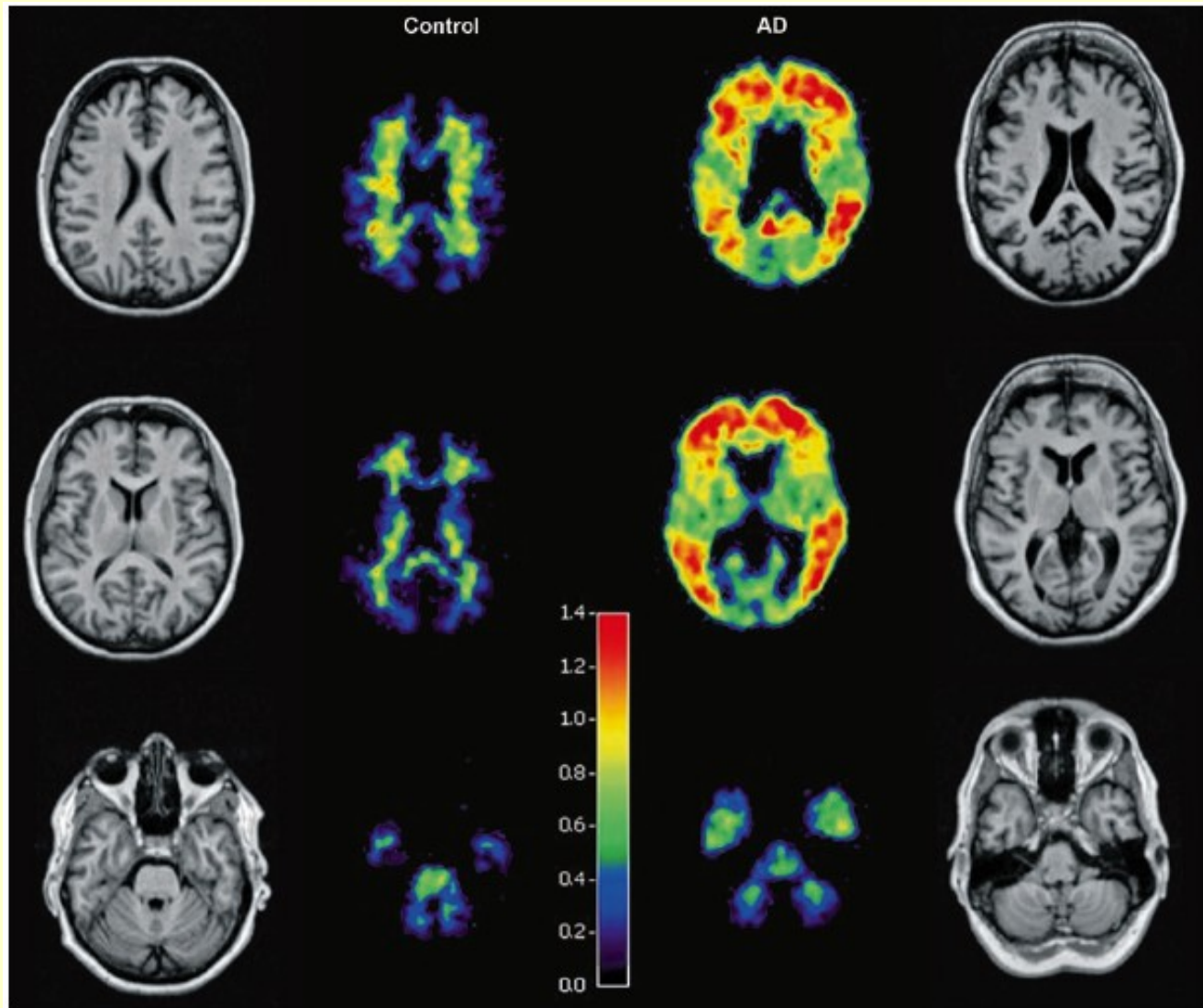
**IADL (INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING) 8**

**MMSE (MINI MENTAL STATE EVALUATION) 30**

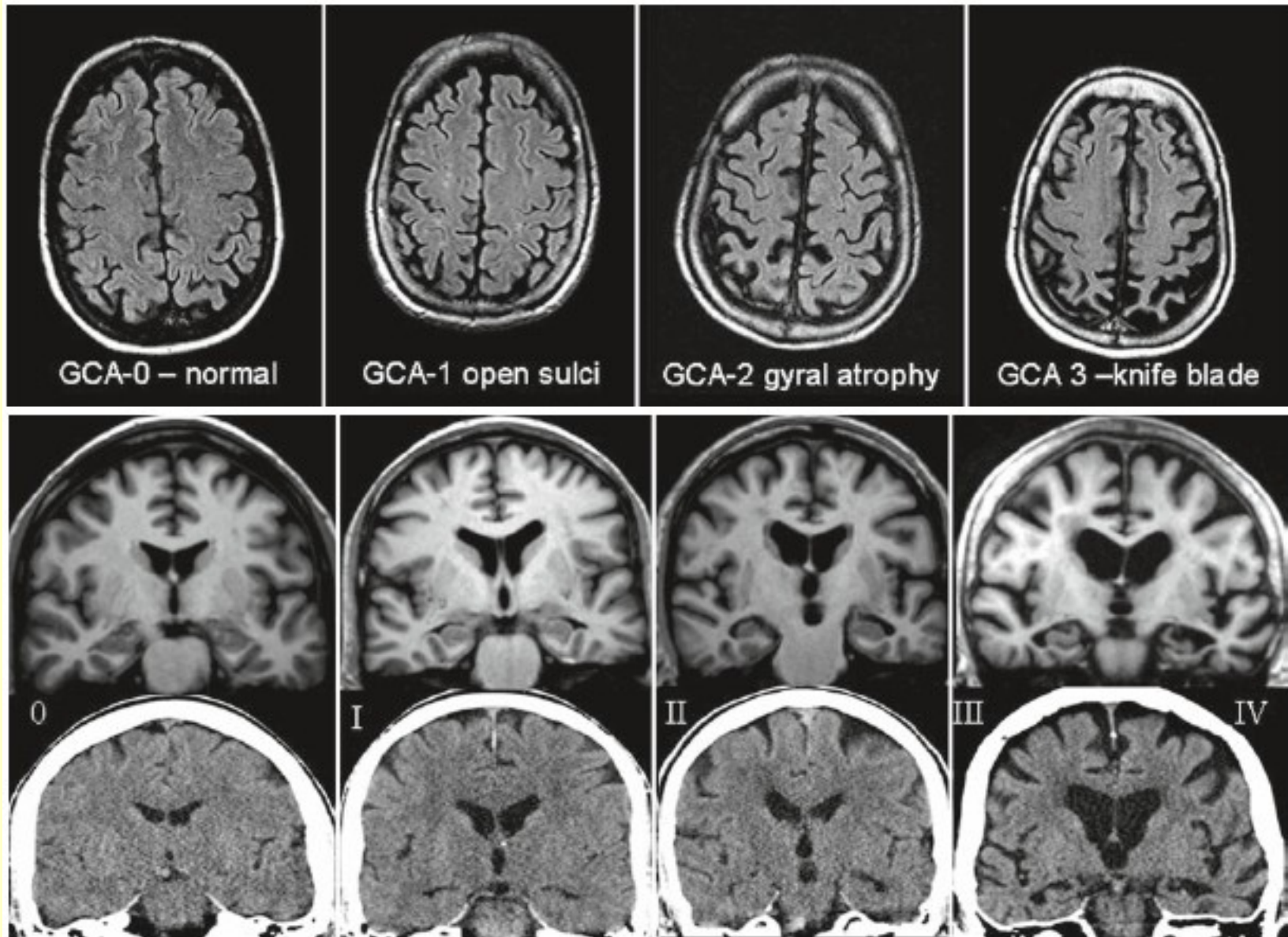
# ***RM cerebrale***

---



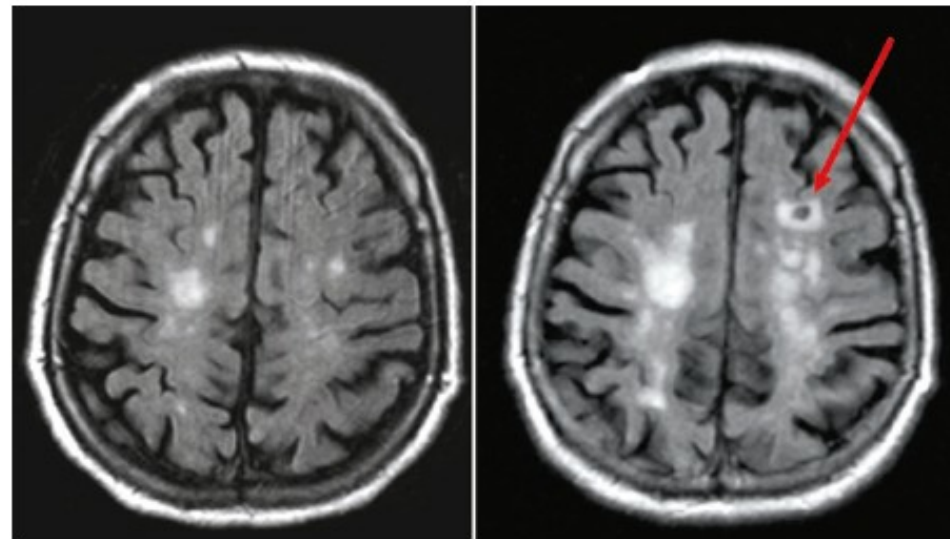
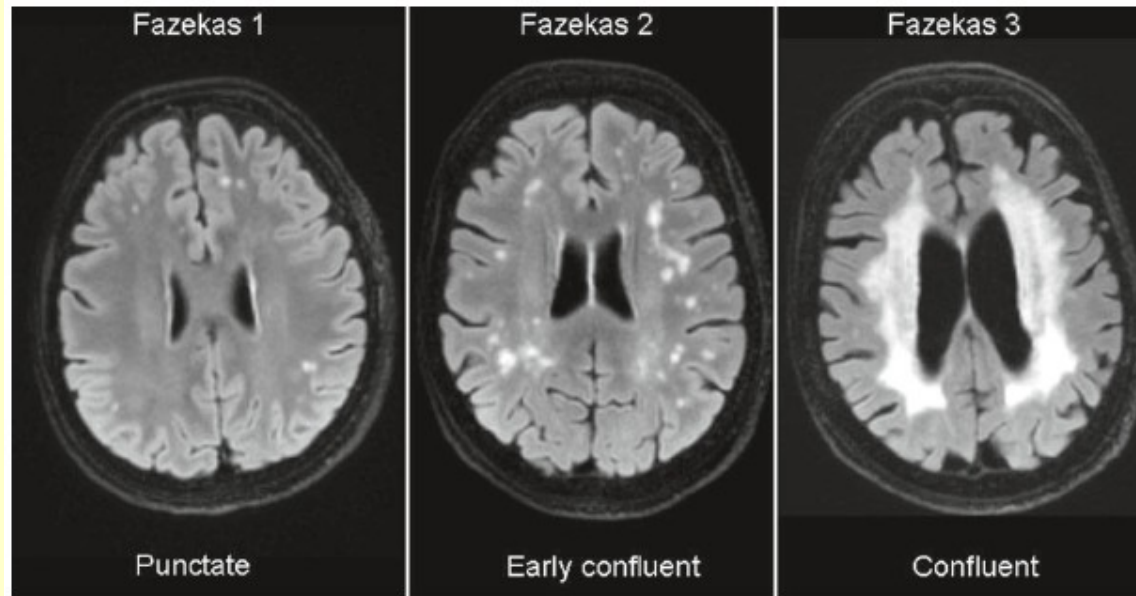


# *Evoluzione radiologica: degenerativa*



# ***Evoluzione radiologica: vascolare***

---



# ***La diagnosi è clinica***

---

**Rachicentesi / Liquor:** standard, indice di sintesi, B.O., tau, p-tau, B-amiloide, 14.3.3.

**EEG**