



Journal Club - 13 Luglio 2007



Malattie Neurodegenerative del Cervello

Morbo di Parkinson: evoluzione clinica

Salvatore Speciale

Sommario

- Scenario
- Criteri diagnostici
- Diagnosi differenziale
- Evoluzione clinica
- Complicanze non motorie - comorbidità
- Conclusioni

Cenni epidemiologici

- Dopo la malattia di Alzheimer, il morbo di Parkinson è la malattia neurologica degenerativa più diffusa
- E' più frequente nell'età adulta (70-80%) mentre è più rara prima dei 40 anni
- L'incidenza annuale della MP è fra i 4.5 e i 21 casi ogni 100.000 soggetti
- L'età media di insorgenza della malattia è di circa 61 anni ed il maggior numero di persone a rischio è quello di età compresa tra i 50 e 70 anni
- La prevalenza cresce in modo lineare con l'aumentare dell'età. Nella popolazione totale è di 1 caso su 100.000 ma sale a circa 200 sopra i 50 anni e sfiora i 1000 casi nella fascia di età compresa tra 60 e 70 anni

Criteria diagnostici

1. Segni motori cardinali

- **Tremore a riposo**, distale (3-6Hz): presente nel 70% dei casi all'esordio. Riproduce l'atto di *contare pillole o monete*
- **Rigidità**: presente nel 89-99% dei casi. E' inteso come incremento della resistenza alla mobilizzazione passiva, con fenomeno della troclea o ruota dentata. E' di tipo plastico (interessa i mm. gravitari ed antigravitari)
- **Bradicinesia** presente nel 77-98% dei casi. E' intesa come lentezza ad iniziare il movimento volontario con riduzione progressiva della velocità e dell'ampiezza nei movimenti ripetitivi
- **Esordio asimmetrico**: è la più frequente modalità di distribuzione iniziale della sintomatologia (72-75% dei casi)

2. Responsività alla L-dopa

Presente nel 94-100% dei casi

United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank

Gelb et al 1999

Responsività alla L- Dopa

- La somministrazione in acuto di una dose di L-dopa (100-250 mg per os) o apomorfina (50-100 mg/Kg sottocute) può essere predittiva della risposta cronica e rappresentare un valido ausilio per la diagnosi differenziale
- Valore predittivo positivo del test è 80-90%. I falsi negativi possono arrivare, nelle forme iniziali, al 40 %.
- La validità del test risulta quindi maggiore nei pazienti con malattia avanzata
Consensus Conference 2001
- “Refractoriness to Ldopa was defined as an absent or minimal clinical response to 3 consecutive days pharmacological trial of Ldopa (three times daily)”
Zijlmans et al. Neurology 1995

Malattia di Parkinson: segni e sintomi aggiuntivi

- Micrografia
- Ipomimia facciale, fissità dello sguardo
- Ridotto pendolarismo degli arti durante la marcia
- Difficoltà ad alzarsi dalla sedia
- Difficoltà a girarsi nel letto
- Parola monotona
- Scialorrea
- Ipotensione ortostatica
- Stipsi
- Poliuria
- Instabilità posturale (tardiva ma prognosi negativa)
- Flessione del tronco
- Perdita del senso dell'olfatto
- Distonia degli arti inferiori
- Risvegli mattutini precoci

Sintomi Atipici

- Manifestazioni cliniche suggestive di una diagnosi alternativa al MP

Comprendono:

- instabilità posturale precoce (entro 3 anni)
- Fenomeni di freezing precoce
- Allucinazioni non correlabili alla terapia
- Decadimento cognitivo precoce
- Paralisi dello sguardo di verticalità
- Grave disautonomia non correlabile alla terapia
- Cause accertate di parkinsonismo secondario (lesioni focali, traumi, neurolettici...)

Criteri per la diagnosi

- **Possibile**

- Presenza di almeno 2 dei 4 segni cardinali (di cui uno deve essere tremore o bradicinesia)
- Assenza di sintomi atipici
- Documentata risposta alla L-dopa

- **Probabile**

- Presenza di almeno 3 dei 4 segni cardinali
- Assenza per almeno tre anni di sintomi atipici
- Documentata risposta all'uso di L-dopa

- **Definita**

- presenza di tutti i criteri per la diagnosi possibile e conferma autoptica

Malattia di Parkinson: criteri di conferma

- Questi criteri forniscono un supporto alla diagnosi di malattia di Parkinson “tipica”
 - Esordio unilaterale e persistente asimmetria dei segni clinici
 - Tremore all’esordio
 - Evoluzione progressiva
 - Risposta sostenuta alla levodopa
 - Comparsa di discinesie in corso di trattamento con levodopa
 - Osservazione clinica per oltre 5 anni

Criteri di esclusione

per orientare il processo diagnostico

- Anamnesi
 - Anamnesi di ictus e progressione a scalini dei segni parkinsoniani
 - Progressione rapida dei sintomi
 - Anamnesi di traumatismi craniocervicali ripetuti
 - Anamnesi di encefalite
 - Terapia con neurolettici prima dell'inizio dei sintomi
 - Instabilità posturale precoce
 - Remissioni prolungate
 - Esordio bilaterale o parkinsonismo della metà inferiore del corpo
 - Disautonomia grave e precoce
 - Assenza di risposta a dosi adeguate di levodopa
 - Esposizione a tossici parkinsonizzanti (ad esempio: manganese, monossido di carbonio, cianuro, MPTP)

Criteri di esclusione

per orientare il processo diagnostico

- Segni pseudobulbari
 - Grave disartria ipofonica
 - Crisi di pianto pseudobulbare
- Altri segni neurologici
 - Oftalmoparesi
 - Segni piramidali: riflessi osteotendinei molto vivaci o plantarcutanei in estensione
 - Segni cerebellari (spec.. atassia della marcia)

Criteri di esclusione

per orientare il processo diagnostico

- Segni corticali
 - Demenza grave e precoce, con disturbi della memoria, del linguaggio e prassici
 - Sindrome dell'arto fantasma o mano aliena
 - Aprassia focale
- Risposta terapeutica
 - Assenza di risposta a dosi adeguate di levodopa
- Progressione rapida
 - Progressione rapida dei sintomi (stadio di Hoehn e Yahr = III nell'arco di 3 anni)
- Evidenza di diagnosi alternative
 - Neoplasia cerebrale o idrocefalo comunicante osservati con neuroimmagini

Criteria di esclusione

per orientare il processo diagnostico

- Disautonomia precoce
 - Ipotensione ortostatica sintomatica
 - Eritromelalgia, alterata termoregolazione delle estremità non causate da farmaci, fenomeni di Raynaud
 - Russamento notturno recente o sindrome delle apnee notturne
 - Disuria, difficoltà del mitto o ritenzione cronica
 - Impotenza

Parkinsonismi: diagnosi differenziale

Step 1. Diagnosi differenziale fra PD e forme non strettamente degenerative

Infectious

Encephalitis lethargica and other viral infections (eg, AIDS, PML)
Prion disease
Neurosyphilis
Toxoplasmosis

Toxic

Carbon monoxide
Cyanide
Carbon disulphide
MPTP
Manganese
Solvents

Drug induced

Dopamine-receptor blockers
Classic neuroleptics (eg, phenothiazines, butyrophenones)
Atypical antipsychotics (eg, risperidone, olanzapine)
Dopamine-depleting drugs (eg, tetrabenazine)
Other drugs (eg, valproic acid, calcium channel blockers)

Brain tumours

Supratentorial and brainstem tumours
Arteriovenous malformations

Cranial trauma

Striatal variant of dementia pugilistica
Chronic subdural haematoma
Mid-brain trauma
Vascular lesions

Metabolic

Hypoxia
Hypoparathyroidism
Familial basal ganglia calcification
Extrapontine myelinolysis
Chronic liver failure
Wilson's disease

Miscellaneous

Huntington's disease
SCA mutations
FTDP-17
Neuroacanthocytosis
Dentatorubropallidal-luysian atrophy
Normal pressure hydrocephalus
Haemiatrophy-hemiparkinson syndrome
Psychogenic

PML= progressive multifocal leucoencephalopathy; MPTP=1-methyl-4-phenyl-4-propionoxy piperidine; FTDP-17= frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17.

The diagnosis of Parkinson's disease

Eduardo Tolosa, Gregor Wenning, Werner Poewe
Lancet Neurol 2006; 5: 75-86

Diagnosi differenziale tremore essenziale e MP

- Il TE è il piú diffuso fra tutti i movimenti involontari patologici con una prevalenza fra il 0.5%-4%. Il picco di prevalenza età specifica é intorno ai 70 anni.
- Tremore monosintomatico, di norma bilaterale, prevalentemente posturale e cinetico che interessa prevalentemente gli arti superiori
- Nel 10% dei casi il tremore può essere a riposo e non posturale. In tal caso è necessario considerare il tremolio della voce, l'eventuale coinvolgimento del capo che è poco tipico delle fasi iniziate del PD. E' necessario ricordare che il tremore essenziale quasi scompare con la assunzione di alcool
- Una familiarità é presente nel 18%-100% dei casi. La modalità di trasmissione é di tipo autosomica dominante. Ad oggi vi sono 2 geni identificati: FET1 (crom. 3) e ETM (crom. 2)

Diagnosi differenziale del tremore tremore essenziale vs MP tremorigeno

Periodo	MP	TE
Tipo tremore	a riposo (+++)	posturale (+++)
Familiarit�	+/-	+
Risposta L-DOPA	+	-
Bradicinesia	+	-
Troclea	+	+/-

Parkinsonismi: diagnosi differenziale

Parkinsonismo vascolare:

- Rappresenta il parkinsonismo in corso di encefalopatia vascolare
- Le caratteristiche lesioni sono a carico della sostanza bianca periventricolare con infarto lacunari multipli. In questo caso si osserverà la presenza di parkinsonismo in particolare a carico degli arti inferiori con particolare disturbo della marcia e della postura.
- La progressione del parkinsonismo vascolare è piuttosto lenta.
- Se, fra i gangli della base encefalica, vengono colpiti particolari nuclei quali il Putamen o la regione comprendente la via putamino-pallido-talamica, allora si può osservare un parkinsonismo piuttosto "acuto" e controlaterale alla lesione.

The diagnosis of Parkinson's disease

Eduardo Tolosa, Gregor Wenning, Werner Poewe
Lancet Neurol 2006; 5: 75-86 |

Parkinsonismi: diagnosi differenziale

Demenza a corpi di Lewy

- Sembra, ormai, essere la forma più frequente dopo la malattia di Alzheimer.
- E' definita come demenza progressiva caratterizzata da:
 - preminente disturbo della attenzione
 - allucinazioni visive
 - parkinsonismo
 - caratteristica fluttuazione dei sintomi della attenzione con episodi di delirium che possono essere molto "strutturati" e duraturi con marcata sensibilità ai neurolettici
 - istopatologicamente caratterizzata dai corpi di Lewy a livello del lobo limbico

Parkinsonismi: diagnosi differenziale

Paralisi sopranucleare progressiva (Steel-Richardson-Olzewsky):

- E' caratterizzata da parkinsonismo associato a:
 - paralisi di verticalità dello sguardo
 - paralisi pseudobulbare
 - sindrome frontale
- Nel parkinsonismo della PSP, vi è un netta prevalenza della instabilità posturale con marcata presenza di cadute entro il primo anno di esordio della malattia.
- Raramente questa forma risponde al trattamento con L-dopa.

Parkinsonismi: diagnosi differenziale

Atrofia multisistemica

- sono presenti due sottoforme
 - a prevalente espressione cerebellare (atrofia olivo-ponto-cerebellare)
 - a prevalente espressione parkinsoniana (degenerazione striato-nigrica).

Quest'ultima forma può essere difficilmente distinguibile dal PD. E' necessario osservare che insorge solitamente nei pazienti più giovani (nella sesta decade). Si associano spesso sintomi disautonomici piuttosto rilevanti.

- Possono essere presenti anche altri tipi di disordine del movimento come mioclono notturno, disartria, cadute precoci. Anche in questa forma vi è una scarsa risposta alla L-dopa.

Parkinsonismi: diagnosi differenziale

Degenarazione corticobasale

Presenta un parkinsonismo asimmetrico con:

- afasia precoce
- aprassia progressiva
- postura distonica
- sindrome dell'arto alieno (50%)
- disturbi della sensibilità
- relativa conservazione iniziale delle funzioni cognitive con sviluppo successivo di demenza con sintomi frontali

Sindromi Extrapiramidali

	PD	LBD	MSA	PSP	CBD
Demenza		+			
Aprassia					+
Acinesia	+	+	+	+	+
Ridigità	+	+	+	+	+
Tremore	+	+			
Disturbo della deambulazione		+	+	+	+
Cadute		+		+	+
Disartria		+	+	+	+
Disfagia		+		+	
Paralisi dello sguardo				+	
Disturbi autonomici		+			

Morbo di Parkinson: Neuroimaging

- La diagnosi di MP idiopatica rimane essenzialmente una diagnosi clinica
- L'esecuzione di TC o RM encefalo deve considerarsi un'indagine di routine al fine di escludere cause secondarie
- L'esistenza di un danno dopaminergico può essere confermata al ricorso della SPECT con I^{123} FPβCIT, che tuttavia non consente la diagnosi differenziale tra MP e parkinsonismi atipici
- L'esecuzione delle indagini strumentali (PET, SPECT, test neurofisiologici e neurovegetativi) deve essere riservata allo studio dei casi giovanili con manifestazioni cliniche atipiche

Parkinson-related symptoms during the course of the disease

movement disorders,
bradykinesia, tremor,
self perturbation

postural instability, festination
functional tasks (walking)

mild gait hypokinesia,
walking speed and cadence

falls, akinesia

micrographic handwriting,
speech volume

dystonia, freezing
turn over in bed,
manual dexterity

diagnosis

2-4

5

8-10

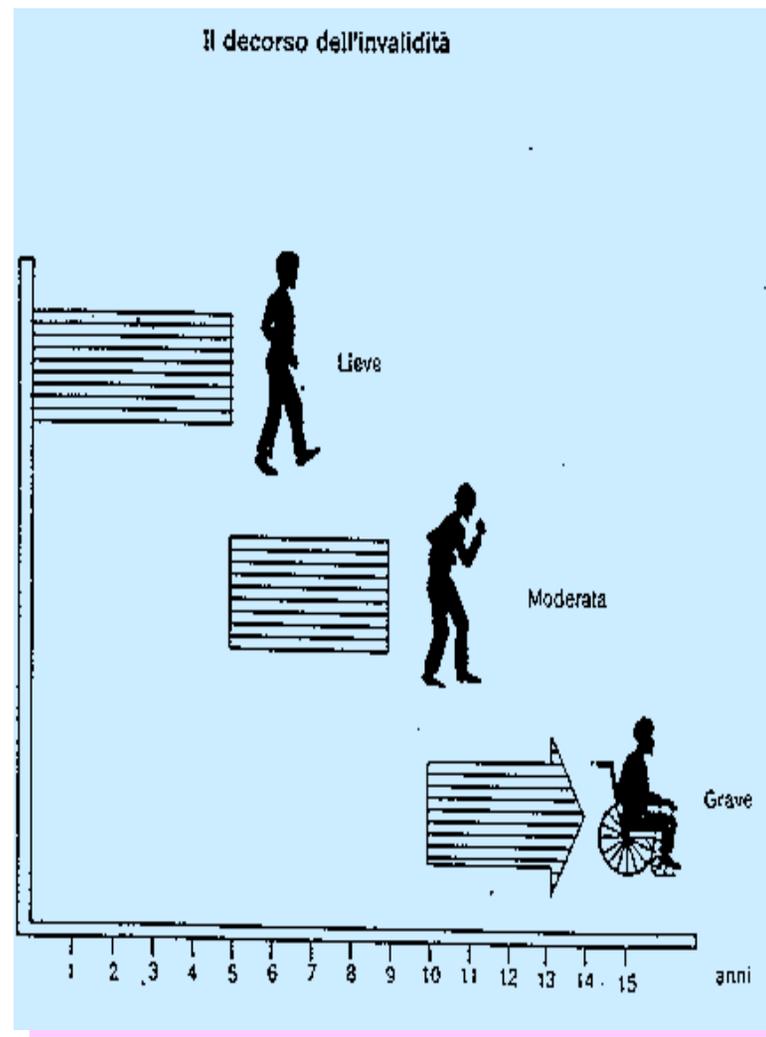
12-15

15 and over

Years of disease

Malattia di Parkinson e disabilità

- **Disabilità lieve** : i primi sintomi si manifestano normalmente con il tremore i pazienti accusano senso di frustrazione per le crescenti difficoltà fisiche
- **D. moderata**: tremore pronunciato, rigidità e/o bradicinesia con diminuzione della capacità fisica e possibile ritiro dalle attività sociali con i farmaci i pazienti riescono a vivere in maniera autonoma
- **D. grave**: grave squilibrio posturale che costringe i pazienti a letto od in sedia a rotelle, predisposizione ad infezioni opportunistiche sviluppo di effetti collaterali e perdita di responsività della farmacoterapia



Malattia di Parkinson: evoluzione clinica

Periodo	Sintomi	Durata
Preclinico	Non evidenti	Pochi o diversi anni
Prodromico	Non specifici	Mesi o anni
Sintomatico	Parkinsoniani	Finché é in vita

Periodo prodromico

- Nella fase prodromica sono presenti sintomi non specifici che generalmente non orientano verso la diagnosi di malattia di Parkinson.
- Vengono spesso consultati specialisti non neurologi (ad esempio, ortopedici).
- Un esame neurologico accurato in questa fase può talora consentire la diagnosi, ma più spesso pone solo il sospetto diagnostico, da confermare con un controllo a distanza di 6 mesi.

Periodo prodromico

Sintomi

- Dolore di una spalla o di un braccio
 - Diagnosi differenziale: artrosi cervicale, periartrite
- Dolore di un piede
 - Diagnosi differenziale: artrosi, periartrite
- Depressione
- Tremore non visibile
 - Diagnosi differenziale: stato ansioso

Malattia di Parkinson: stadiazione clinica (Hoehn e Yahr)

- Stadio 1 m. unilaterale
- Stadio 1,5 m. unilaterale con coinvolgimento assiale
- Stadio 2 m. bilaterale senza problemi di equilibrio
- Stadio 2,5 m. bilaterale con recupero di equilibrio dopo pull test
- Stadio 3 disabilità lieve moderata con qualche problema di equilibrio
- Stadio 4 disabilità marcata. Il pz cammina.
- Stadio 5 pz. in sedia a rotelle o a letto

Valutazione

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): è la scala di valutazione più comunemente usata e la più completa; comprende:

- Valutazione degli aspetti cognitivi e affettivi
- Valutazione delle attività di vita quotidiana, sia in fase on che off (Linguaggio, Salivazione, Deglutizione, Scrittura, Taglio dei cibi e manualità utensili, Vestirsi, Igiene personale, Girarsi nel letto o aggiustarsi le coperte, Caduta, Freezing durante la marcia, Marcia, Tremore, Disturbi sensoriali collegati ai parkinsonismi)

Valutazione

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS):

- Esame motorio (Linguaggio, Espressione del volto, Tremore a riposo, Attività o tremore posturale delle mani, Rigidità, Picchiettamento delle dita, Movimento delle mani, Rapidi movimenti alternati delle mani, Agilità delle gambe, Alzarsi dalla sedia, Postura, Andatura, Stabilità posturale, Bradicinesia ed ipocinesia corporea)
- Complicanze della terapia

Evoluzione clinica

- La malattia ha decorso cronico
- Grande variabilità nel grado di invalidità raggiunto dai pazienti dopo un certo numero di anni
- Molti studi hanno dimostrato che, a parità di anni di durata di malattia, il paziente può trovarsi in condizioni cliniche assai diverse
- In uno studio nord americano, dopo 5-9 anni di durata dei sintomi, il 9% dei pazienti era ancora allo stadio I HY; il 26% negli stadi intermedi II e III HY; il 33% nello stadio IV e il 4% nello stadio V

Parkinson: predittori prognostici

Nel morbo Parkinson:

- L'insorgenza della malattia con ipocinesia-bradicinesia predice una maggiore rapidità dei sintomi motori
- L'età avanzata, associata all'insorgenza con ipocinesia-bradicinesia è un indicatore di aumentato rischio di insorgenza di deficit cognitivo
- La presenza di patologie neurologiche concomitanti (stroke, deficit uditivi, deficit visivi), la presenza di deficit della marcia, il sesso maschile sono elementi prognostici negativi e predicono una più rapida evoluzione del deficit motorio
- Il tremore è un predittore positivo in quanto indica una maggiore durata della efficacia del trattamento con L-DOPA
- L'età avanzata, il deficit cognitivo, la ridotta responsività alla L-DOPA sono predittori di istituzionalizzazione in RSA.

Suchowersky for AAN Neurology 2006

Malattia di Parkinson: fattori prognostici

Fattori prognostici negativi della malattia sono:

- Freezing o acinesia paradossale
- Disturbi dell'equilibrio
- Depressione (presenti in circa il 40% dei casi). Spesso concomita con i disturbi cognitivi
- Psicosi da farmaci (allucinazioni visive da L-DOPA nel 80% dei casi in corso di malattia)
- Disturbi cognitivi (presenti in circa il 40% dei casi. Interessano le funzioni esecutive, le visuospatiali ed il recall della MLT episodica). Una demenza franca si ha in circa il 20% dei casi

Evoluzione clinica: la terapia iniziale

L'età è un fattore chiave nella scelta della strategia terapeutica iniziale e diverse sono le scelte terapeutiche possibili:

Malattia di Parkinson ad esordio precoce (<50 anni):

- monoterapia con DA-agonista;
- associazione precoce di L-dopa a basso dosaggio e DA-agonista;
- la presenza di tremore resistente alla terapia può giustificare l'impiego di farmaci anticolinergici e amantadina;

Malattia di Parkinson (50–70 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;
- associazione L-dopa /DA-agonista.

Fase avanzata: comparsa delle complicanze motorie

- Dopo un periodo di risposta farmacologica soddisfacente (alcuni anni), l'effetto terapeutico della L-dopa è compromesso per la comparsa di complicanze motorie

Fluttuazioni motorie	Movimenti involontari
Perdita di risposta	Discinesie di picco
Risposta subottimale	Discinesie difasiche
Deterioramento di fine dose	Distonie di picco
Wearing off	Distonia del mattino
Acinesia al risveglio	
Fenomeni <i>on-off</i>	
Freezing	

Le complicanze motorie

- Le complicanze motorie compaiono nel 5-10% dei pazienti per ogni anno di trattamento con L-dopa
- Il deterioramento di fine dose, i fenomeni *on-off*, i movimenti involontari, sembrano comparire meno frequentemente nei pazienti trattati con bassi dosaggi di L-dopa
- Sono difficili da controllare, sono certamente la principale causa di disabilità e necessitano di complesse associazioni farmacologiche per ottimizzare la biodisponibilità di L-dopa (DA-agonisti, inibitori delle COMT)

Complicanze motorie: perdita di risposta

- Nel MP è rara la mancanza di risposta dopo una efficacia di mesi o anni
- Prima di riconsiderare la diagnosi (parkinsonismo plus) è consigliabile un trattamento con dosi elevate (1000-1500mg/die) per una settimana
- Spesso nelle fasi avanzate si hanno risposte ritardate, espressione di ridotta disponibilità plasmatica e cerebrale
- Correggere i fattori responsabili di un inadeguato apporto periferico di L-dopa (dosaggio basso, rallentamento dello svuotamento gastrico, competizione con aminoacidi per l'assorbimento intestinale, trasporto attraverso la barriera EE)
- Consentono un migliore assorbimento del farmaco: assunzione a digiuno, pasti piccoli e frequenti per una migliore digeribilità, ridistribuzione delle proteine nella dieta con assunzione prev serale, migliorare lo svuotamento gastrico con domperidone.

Complicanze motorie: deterioramento di fine dose (*wearing off*) e fenomeni *on-off*

- Definito come percezione di diminuzione di mobilità e destrezza (cioè graduale ricomparsa dei sintomi parkinsoniani) con stretta correlazione temporale con l'assunzione di L-dopa. Possono associarsi sintomi disautonomici e psichiatrici
- Ottimizzare la terapia (DA agonisti, entacapone, frazionare le dosi di L-dopa, selegina...)

Complicanze motorie: Freezing

- Transitorio blocco motorio che può interessare qualunque movimento ma soprattutto la marcia.
- È presente nelle fasi iniziali (7-26%) quando soprattutto l'età di esordio è superiore a 65 anni e nelle fasi avanzate (50-70%)
- Ottimizzare la terapia
- Strategie motorie alternative: avviare la deambulazione con la marcia militare, battere i piedi sul posto prima di avviare la marcia
- Stimolazioni sensoriali: camminare seguendo il tempo di metronomo, seguire le strisce sul pavimento, cercare di raggiungere un bersaglio sul pavimento

Complicanze motorie: movimenti involontari

- In base alle caratteristiche cliniche si suddividono:
 - *Discinesie tipo coreico*: movimenti involontari da l-dopa irregolari, di breve durata e imprevedibili. Iniziano in una parte del corpo e progressivamente possono interessare altre regioni
 - *Distonie*: contrazioni muscolari prolungate ed anormali, capaci di provocare movimenti ripetitivi e posture anomale e dolorose
 - *Miocloni*: contrazioni muscolari improvvise e di breve durata che interessano le estremità degli arti, frequentemente durante il sonno 8e nei parkinsonismi atipici)
- In base alla risposta alla l-dopa
 - *Discinesie di picco*: movimenti coreiformi che compaiono in coincidenza con la massima risposta alla l-dopa e concentrazioni plasmatiche più elevate
 - *Discinesie difasiche*: movimenti coreiformi che compaiono all'inizio e alla fine della risposta alla l-dopa, interessano gli arti inferiori
 - *Distonie di picco e di fine dose*: spesso precedono le discinesie di picco
 - *Distonie del mattino*: compaiono al risveglio, interessano il piede e sono accompagnati da dolore

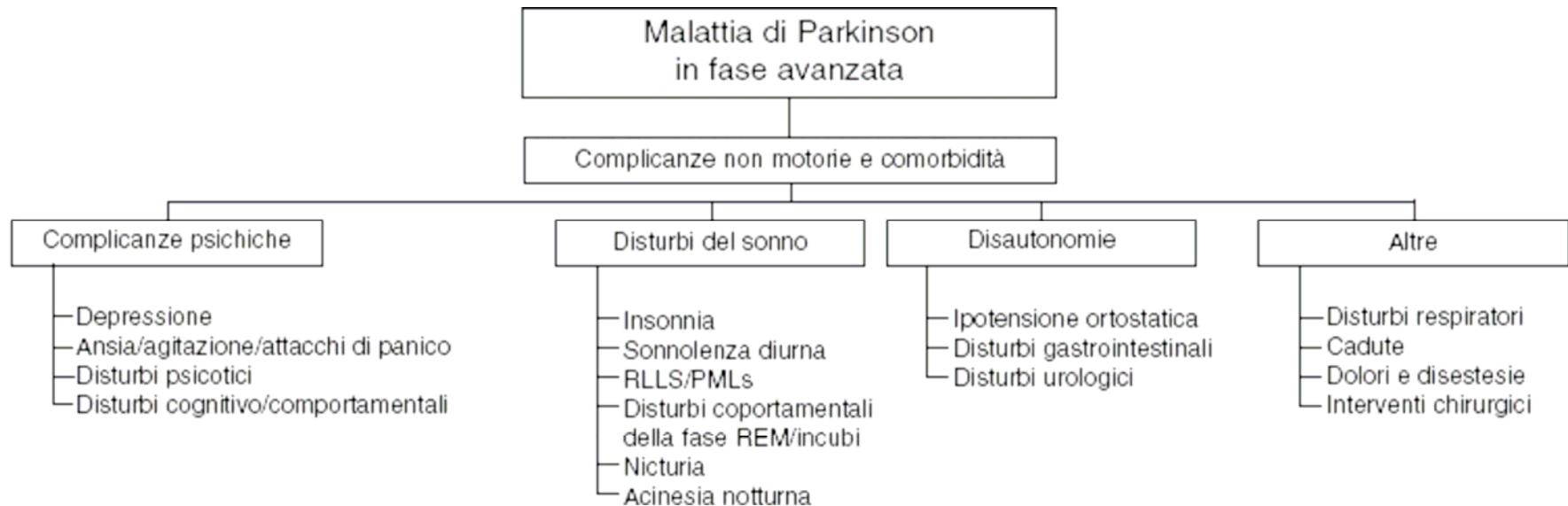
Farmaci controindicati nella MP

- Azione diretta sul neurone dopaminico svuotano il contenuto in dopamina e impediscono nuova sintesi causando parkinsonismo iatrogeno (Reserpina, tetrabenazina, metildopa, cinarazina, nimodipina, flunarizina)
- Azione sulla funzione della via nigro-striatale occupando in modo competitivo i siti recettoriali (fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, benzamidi)
- Azione sull'assorbimento gastro-enterico (antiacidi, IPP, anticolinergici e inibitori H2)
- Azione di sbilanciamento dei livelli di neurotrasmettitori e aumento degli effetti collaterali (SSRI e triciclici)

Complicanze non motorie e comorbidità

- i parkinsoniani muoiono 1,5 volte di più di **disturbi cerebrovascolari** e 3-4 volte più spesso per **polmonite** ed **influenza** rispetto ai loro coetanei sani, mentre i decessi per neoplasie sarebbero circa un terzo di quanto atteso. Questi dati sono stati confermati da uno studio effettuato in Sicilia [2000], che ha rilevato come i disturbi vascolari, di origine cardiaca o cerebrale, sono tra le principali cause di morte insieme alla polmonite, mentre poco frequenti sono le neoplasie
- un'indagine prospettica sulle motivazioni dei ricoveri dei parkinsoniani in alcuni ospedali della Lombardia ha evidenziato come i ricoveri urgenti avvenivano in circa il 75% dei casi in reparti internistici o chirurgici e solo nel 25% dei casi in reparti neurologici e le motivazioni dell'urgenza erano **fratture** nella gran parte dei casi, seguite da **disturbi cardiovascolari** e **infezioni** degli apparati respiratorio ed urinario
- I ricoveri urgenti in neurologia erano motivati soprattutto da disturbi cerebrovascolari acuti, a completo recupero nel 50% dei casi, e da episodi confusionali ed allucinazioni [Nappi G - Progetto Finalizzato].

Complicanze non motorie



Complicanze Psicliche - depressione

- Il 40% dei pazienti manifesta un episodio depressivo (con tassi di prevalenza tra 4 e 70%)
- E' caratteristica delle fasi avanzate della MP ma più spesso la anticipa
- Oggetto di studio è la fase prodromica (sintomi depressivi come premonitori di sviluppo di MP)
- Personalità parkinsoniana (Menza et al 2000): carattere introverso e poco flessibile, preciso e puntuale, metodico e abitudinario
- La depressione è parte integrante della sintomatologia P
- Psicoterapia e farmaci (ancora controverso l'effetto antidepressivo dei farmaci dopaminergici)

Complicanze Psicliche – disturbi psicotici

Allucinazioni, illusioni, mispercezioni e disturbi ideativi (frequenza di comparsa 16-37%) sono frequenti nelle fasi avanzate, nei soggetti con disturbi cognitivi, di età avanzata, con concomitante depressione e con disturbi del sonno e spesso si correlano con la durata del trattamento e della posologia di L-dopa.

Complicanze Psiciche – Demenza

“the senses and intellect are uninjured” J. Parkinson

- Il decadimento cognitivo è presente in un quarto dei pazienti
- Deficit cognitivi di intensità non sufficiente a determinare demenza sono molto frequenti (quasi il 90%)
- I dati a disposizione parrebbero indicare un effetto combinato dell'età e della gravità della malattia sull'esordio della demenza, e una più diffusa compromissione dei sistemi neurotrasmettitoriali cerebrali nei parkinsoniani che sviluppano o svilupperanno demenza

Complicanze Psichiche – Demenza

- NEUROPSICOLOGIA (caratteristiche principali)
 - Deficit delle funzioni esecutive (capacità di pianificare, organizzare e regolare un comportamento mirato a raggiungere un obiettivo)
 - Deficit di attenzione con fluttuazioni (come nella LBD)
 - Deficit di memoria (a differenza dall'AD sono in grado di utilizzare aiuti e facilitazioni semantiche)
 - Disturbi visuo-spaziali
 - Deficit di fluenza verbale
- TERAPIA
 - Sospendere anticolinergici
 - Non evidenze su vitamina E e selegina
 - Tacrina (1997)
 - Rivastigmina e donepezil (pochi studi)
 - Galantamina (uno studio)

Disturbi del sonno

- Sono presenti in circa il 74% dei pazienti
- Insonnia, sonnolenza diurna
- Sindrome delle gambe senza riposo: sensazione sgradevole, dolorosa localizzata alle gambe nelle ore serali e durante l'addormentamento. Compaiono in un terzo dei pazienti. (Clonazepam, gabapentin)
- Disturbi comportamentali in fase REM (perdita dell'atonia muscolare con alterazioni comportamentali e tratti di aggressività) → clonazepam
- Incubi notturni con sensazione oppressiva e necessità di chiedere aiuto. Sono di solito in relazione ai farmaci dopaminergici, ipnoinducenti e triciclici

Disautonomie – Ipotensione ortostatica

- Riduzione della PA sistolica di 30 mmHg o della PA diastolica di 15 mmHg durante il passaggio in ortostatismo
- Caratteristica delle fasi avanzate (se precoce rivalutare la diagnosi)
- Frequente anche nel periodo post-prandiale
- Utile il domperidone (come antidoto per gli effetti dopaminergici periferici)
- Ottimizzazione della terapia
- Midodrina (ben tollerato ma non vi è evidenza di efficacia)
- Fluoroidrocortisone (non disponibile in Italia)
- Elevazione di 30-40° della testiera del letto

Disautonomie – disturbi gastrointestinali

- La **disfagia** si verifica nel 10% dei pazienti nelle fasi avanzate
- La gravità della disfagia è correlata alle fasi *off* e migliora appena la l-dopa inizia ad essere efficace
- Il rallentato svuotamento gastrico si associa a precoce sazietà, nausea, malnutrizione
- Deve essere associata precocemente una dieta specifica con cibi morbidi
- E' raramente necessario il confezionamento di PEG (extrema ratio)

Disautonomie – disturbi gastrointestinali

- La **Stipsi** (meno di tre evacuazioni per settimana) si verifica nel 70 % dei pazienti
- Può essere presente nelle fasi precoci della malattia
- Causata da inadeguata sequenza contrattile dei muscoli della parete intestinale e dalla inadeguata contrazione coordinata del retto, del rilasciamento dello sfintere anale, della contrazione dei muscoli del pavimento pelvico e del diaframma.
- Con la progressione della malattia si ha un peggioramento della stipsi anche per la progressiva incapacità, su base distonica, di raddrizzare l'angolo ano-rettale con ostruzione secondaria del passaggio di feci

Altri disturbi

- Le **alterazioni respiratorie** sono tipiche della fase intermedia ed avanzata della MP
- Polmonite ab ingestis e le infezioni polmonari con insufficienza respiratoria, riduzione degli scambi respiratori cronici, disturbi del ritmo del respiro, sia durante la veglia sia durante il sonno.
- Le **cadute** rappresentano la causa più frequente di comorbilità acuta nei parkinsoniani (30%).
- Il **dolore** e **disestesie** sono frequenti in tutte le fasi della malattia. Sono correlati a posture distoniche e alle fasi *on-off* ma i meccanismi eziologici sono poco chiari

Obiettivi della riabilitazione secondo la classificazione di Hoehn e Yahr

Stadio I

- Mantenere la forza muscolare e l'elasticità
- Informare pazienti e *caregiver* sulla malattia e sulle strategie per prevenire complicazioni secondarie
- Insegnare ai pazienti strategie motorie utili

Stadio II

- Insegnare ai parkinsoniani strategie motorie per minimizzare l'effetto dei sintomi sui gesti quotidiani
- valutare l'ambiente abitativo al fine di facilitare la mobilità e prevenire le cadute

Stadio III

- Insegnare strategie per prevenire le cadute
- Insegnare a riconoscere le fasi di fluttuazione e predisporre opportune strategie di movimento
- Far mantenere regolare attività fisica anche a domicilio, eventualmente coinvolgendo anche il *caregiver*, utilizzando opportune strategie (stimoli visivi o uditivi, ausili) per mantenere il controllo posturale e le capacità di manipolare oggetti

Stadio IV

- Insegnare al *caregiver* come aiutare il paziente sia ad eseguire esercizi fisici che nella gestualità quotidiana

Stadio V

- Allestire strategie per facilitare lo spostamento e l'assistenza
- Prevenire le lesioni da pressione
- Mantenere le capacità vitali e prevedere periodici cambi di postura

Conclusioni

- La MP ha un decorso cronico, a causa della progressività delle lesioni anatomico patologiche, e può trarre notevole beneficio dalle terapie mediche, chirurgiche e riabilitative
- L'impatto della malattia può essere attenuato e la disabilità può essere ritardata
- Molti aspetti della malattia devono ancora essere chiariti

Conclusioni

- In letteratura vi è ampio spazio per le ricerche genetiche, il neuroimaging, la terapia chirurgica, la neuroradiologia interventistica e le elettrostimolazioni finalizzate alla ottimizzazione della terapia nelle fasi precoci e per pazienti selezionati (certamente di fondamentale importanza e forse di competenza specifica della neurologia)
- Nelle fasi avanzate della malattia, dove predomina la disabilità, la comorbilità e la complessità clinica, la valutazione e l'intervento devono essere focalizzati e centrati sul paziente affetto da malattia di Parkinson nella sua globalità (geriatria), trattando al meglio la patologia e assicurando, attraverso i piccoli guadagni (*small gains*), il mantenimento o il recupero del più alto livello di autonomia possibile