SEGNI CARDINALI PER LA DIAGNOSI DI M.P.

- TREMORE A RIPOSO
- RIGIDITA'
- BRADICINESIA
- ESORDIO ASIMMETRICO
- RESPONSIVITÀ ALL' L-DOPA E/O APOMORFINA

www.fisiokinesiterapia.biz

SEGNI DI ESCLUSIONE PER LA DIAGNOSI DI M.P.

- **Instabilità Posturale Precoce** (entro 3 anni dall'esordio)
- **Grave Disautonomia**
- **Freezing Precoce**
- **Allucinazioni non L-Dopa correlate**
- **Decadimento Intellettivo Precoce**
- **Paralisi Verticale dello Sguardo**
- **Movimenti Involontari Atipici**
- **Cause Accertate di Parkinsonismo Secondario**

CRITERI DI SUPPORTO PER LA DIAGNOSI DI M.P.

- PROGRESSIVITA'
- PERSISTENZA DI MAGGIOR COINVOLGIMENTO DEL LATO INTERESSATO ALL'ESORDIO
- RISPOSTA ALLA L-DOPA PER 5 ANNI E/O PIÙ
- DECORSO CLINICO PER 10 ANNI E/O PIÙ

SINTOMI DI MP ALL'ESORDIO %

• Tremore	50.6
• Bradicinesia, rigidità, micrografia	36.6
• Dolore articolare (ortopedico!!!)	20.3
• Depressione	10.9
• Equilibrio ridotto	1.6
• Distonie	0.7
• Marcia a piccoli passi	0.6
• Postura in flessione	0.2
• Altro	3.5

M.P. POSSIBILE

- Almeno 2 dei segni cardinali
- Non sintomi Atipici
- Documentata risposta all' L-Dopa e/o Dopamino-Agonisti

M.P. PROBABILE

- Almeno 3 dei segni Cardinali
- Assenza per almeno 3 anni di sintomi atipici
- Documentata risposta all' L-Dopa E/O Dopamino-Agonisti

M.P. CERTO

- Tutti i criteri per la diagnosi con verifica nel tempo della corrispondenza con i criteri clinici E/O i riscontri di neuro-imaging
- Conferma autoptica

TRATTAMENTO DELLA MP
FARMACI DISPONIBILI

- Levodopa
- Dopamino agonisti
  - Ergolinici: Bromocriptina, Pegolide, Cabergolina
  - Non-ergolinici: Ropinirolo, Pramipexolo
- Inibitori delle MAO: selegiline
- Amantadina
- Anticolinergici
- COMT inibitori: Entacapone

DOPAMINO AGONISTI: DOSI MEDIE

Ergolinici:

- Bromocriptina	7,5 – 15 mg
- Pergolide	2 - 3 mg
- Cabergolina	3 - 4 mg

Non Ergolinici:

- Pramipexolo	1,5 – 3 mg
- Ropinirolo	6 – 12 mg

DOPAMINO AGONISTI: DOSI EQUIVALENTI

Ergolinici:

- Pergolide	1 mg
- Cabergolina	1,5 mg

Non Ergolinici:

- Pramipexolo	1 mg
- Ropinirolo	5 mg

LEVODOPA

- Sviluppo terminato negli anni ’60; divenne rapidamente il farmaco più utilizzato nella terapia della malattia
- E’ un aminoacido neutro; richiede trasporto attivo attraverso l’intestino e per superare la barriera emato-encefalica
- Rapida decarbossilazione in periferia se non si utilizzano inibitori delle dopa-decarbossillasi (carbidopa, benserazide)
- Effetti collaterali: nausea, ipotensione posturale, discinesie, fluttuazioni motorie

LEVODOPA

- **Vantaggi**
  - **Efficace a tutti gli stadi della malattia**

- **Problemi**
  - **Effetto ottimale dura solo pochi anni**
  - **Il trattamento prolungato causa:**
    - * Discinesie di picco e di fine-dose
    - * Fluttuazioni motorie (wearing-off) e on-off

DOPAMINO AGONISTI E COMPLICAZIONI MOTORIE: IPOTESI DI LAVORO

Trattamento iniziale con Dagonisti

↓

- Riduce il rischio di complicazioni motorie
- Determina una riduzione dei sintomi simile alla levodopa
- Profilo di eventi avversi accettabile

POTENZIALI VANTAGGI DEGLI AGONISTI DOPAMINERGICI

1. Stimolazione diretta dei recettori dopaminici, bypassando i neuroni nigrostriatali degenerati
2. Indipendenza dalla sintesi presinaptica di DA o dalla conversione enzimatica
3. Maggiore emivita striatale rispetto a Levodopa.
   Utile nelle fluttuazioni cliniche
4. Nessuna produzione di radicali liberi o metaboliti potenzialmente tossici
5. Nessuna competizione per il trasporto a livello intestinale o attraverso la barriera emato-encefalica
6. Possibilità di attivazione recettoriale selettiva
7. Rinvio della terapia con Levodopa e degli effetti indesiderati correlati

DAGONISTI: EFFETTI AVVERSI RILEVANTI (%)

	CALM-PD		RQP 056		CBS 09		Pelmopet	
	Prami	L-Dopa	Ropi	L-Dopa	Caberg	L-Dopa	Perg	L-Dopa
Nausea	36.4	36.7	39	32	37.4	32.2	40	20
Sonnolenza	32.4	17.3	22	12	26.5*	28.4*	3	0
Allucinazioni	9.3	3.3	17	6	4.3	4.8	10	5

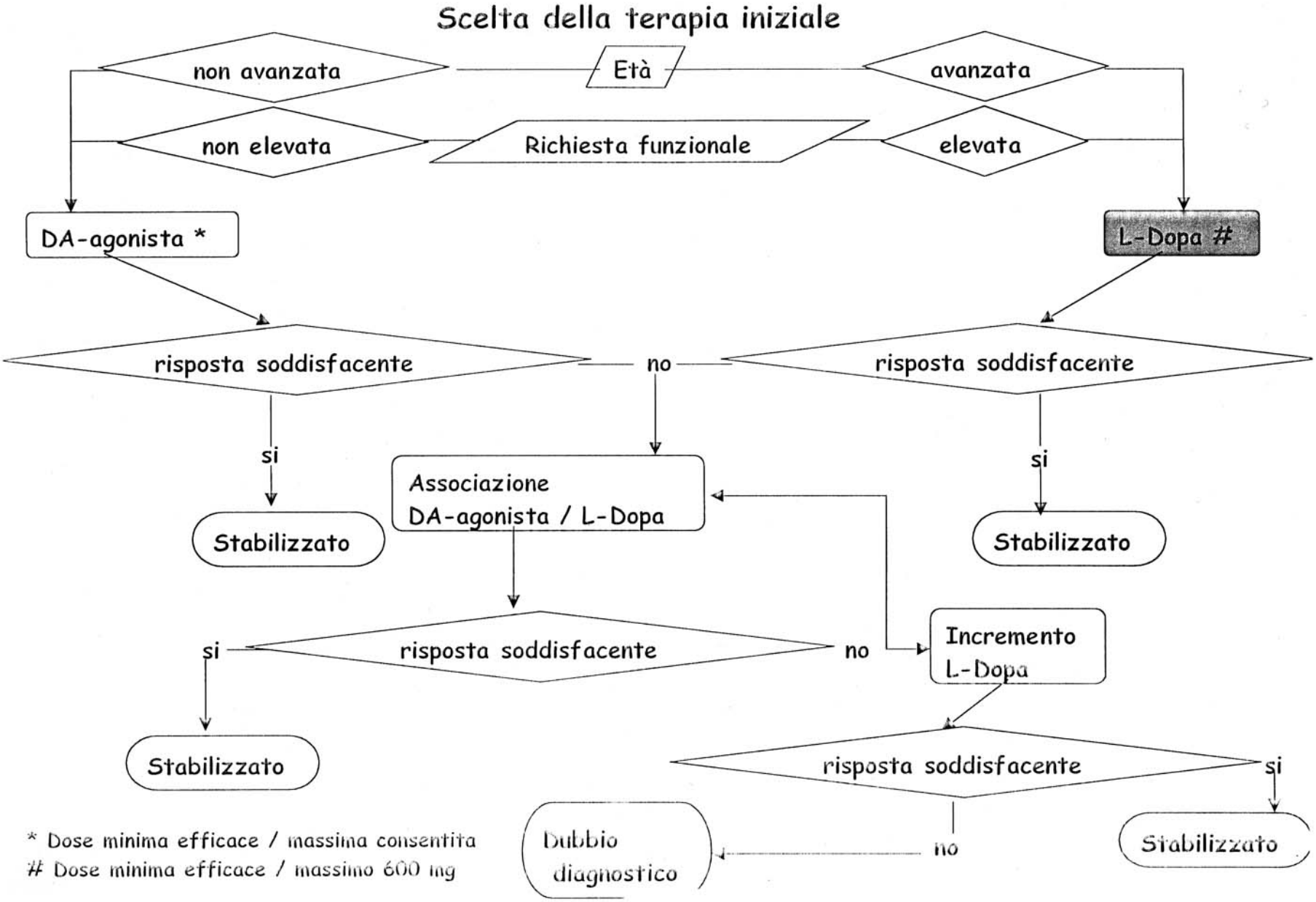
TRATTAMENTO DELLA MP
ALTRI FARMACI

- <u>ENTECAPONE</u>
  - Prolunga in maniera significativa l'azione della levodopa attraverso il blocco in periferia dell'enzima COMT
  - Riduce le ore di "off" nei pazienti fluttuanti
  - Deve essere assunto con ogni singola somministrazione di levodopa
  - Se aumentano le discinesie deve essere ridotto il dosaggio di levodopa (circa il 25%)

TRATTAMENTO DELLA MP
ALTRI FARMACI

- **AMANTADINA**
  - Effetti all'esordio modesti e di breve durata. Riduce le discinesie nei pazienti complicati (200-400 mg/die)
  - Effetti avversi: allucinazioni, livido reticularis

- **ANTICOLINERGICI**
  - Qualche effetto su tremore a riposo
  - Meno del 50% dei pazienti ha beneficio
  - Effetti avversi: compromissione cognitiva, stipsi


Scelta della terapia iniziale
Età
non avanzata
avanzata
Richiesta funzionale
non elevata
elevata
DA-agonista *
L-Dopa #
risposta soddisfacente
no
risposta soddisfacente
si
si
Associazione
DA-agonista / L-Dopa
Stabilizzato
Stabilizzato
si
risposta soddisfacente
no
Incremento
L-Dopa
Stabilizzato
risposta soddisfacente
si
no
Dubbio
diagnostico
Stabilizzato
* Dose minima efficace / massima consentita
# Dose minima efficace / massimo 600 mg

CLASSIFICAZIONE DEI PARKINSONISMI

PARKINSONISMI ATIPICI (Causa sconosciuta)	PARKINSONISMI SECONDARI (Causa Conosciuta)
Atrofia multi-sistemica - Atrofia OlivoPonto Cerebellare - Malattia Shy-Drager - Degenerazione Striato-Nigrica	Parkinsonismo vascolare Parkinsonismo iatrogeno Parkinsonismo post-traumatico Parkinsonismo da neurotossine Parkinsonismo da idrocefalo normoteso Parkinsonismo post-encefalitico Parkinsonismo associato ad altre malattie neurologiche primitive Parkinsonismo dismetabolico
Paralisi Sopranucleare Progressiva	
Degenerazione Cormco Basale	
Demenza a Corpi di Lewy	

ALTRI:
MORBO DI WILSON
MALATTIA DI HALLERVORDEN SPATZ
DISTONIA RESPONDENTE ALLA LEVODOPA

Tabella 3 - FARMACI CORRELATI AL PARKINSONISMO

Tranquillanti maggiori o Neurolettici

Nome Farmacologico	Nome Commerciale
Aloperidolo e derivati	Serenase, Haldol, Psicoperidol, Impromen
Clopentixolo e derivati	Sordinol, Clopixol
Clorpromazina e derivati	Largactil, Prozin, Nozinan, Talofen
Clotiapina	Entumin
Flufenazina e derivati	Moditen Depot, Anatensol
Levosulpiride	Levopraid, Levobren
Perfenazina	Trilafon
Pimozide	Orap
Sulpiride	Championyl, Dobren, Equilid, Normum
Tiapride	Italprid, Luxoben, Sereprile
Tioridazina	Mellerette, Melleril, Visergil
Trifluoperazina	Modalina

Antidepressivi

Nome Farmacologico	Nome Commerciale
Perfenazina	Mutabon forte, mite.
Litio	Carbolithium, Lithium
Melitracen+Flupentixolo	Deanxit
Flufenazina	Dominans, Dominans forte
Tranilcipromina+Trifluoperazina	Parmodalin
Amisulpride	Deniban, Sulamid
Fluoxetina (dubbio)	Prozac, Fluoxeren

Tabella 3

Farmaci antivertigine e antiemicranici

Nome Farmacologico	Nome Commerciale
Tietilperazina	Torecan
Betaistina	Microser
Flunarizina	Flugeral, Flunagen, Fluxarten, Gradient, Issium, Sibelium
Proclorperazina	Difmetre

Farmaci antiemetici e antinausea

Nome Farmacologico	Nome Commerciale
Levosulpiride	Levobren, Levopraid
Metoclopramide	Citroplus, Cronauzan, Plasil, Ede, Eugastran, Geffer, Randum, Viscal
Proclorperazina	Stemetil

Farmaci vasoattivi cerebrali

Nome Farmacologico	Nome Commerciale
Cinnarizina	Cinazyn, Stugeron, Toliman
Nimodipina	Nimotop, Periplum

Farmaci antipertensivi

Nome Farmacologico	Nome Commerciale
Metildopa	Aldomet, Medopren, Presinol
Reserpina	Serpasil, Igroton Reserpina

TREMORE ESSENZIALE

Rappresenta la diagnosi errata di M.P. più frequente

- Non altri segni clinici (Bradicinesia in particolare)
- Non risposta all' L-Dopa E/O Amorfina
- Alta frequenza di Familiarità
- Decorso non (o poco) evolutivo
- Risposta al Pirimidone, B-Bloccanti, PB
- Positività al test con l'alcool

ALTRI TREMORI

- Sclerosi Multipla: Generalmente intenzionale si associa agli altri sintomi della malattia
- Cerebellare: Cinetico, Posturale; Si associa agli altri sintomi cerebellari
- Ipertiroideo: Posturale, fine e ad elevata frequenza; Segni della malattia
- Alcoolismo e Cause tossiche: Irregolare e accentuato nelle posture; Anamnesi

P.S.P.

Possibile: Inizio >50 aa. (spesso più tardi)

- ➔ Disartria progressiva
- ➔ Instabilità posturale precoce con frequenti cadute nel I° anno di esordio
- ➔ Paralisi verticale dello sguardo
- ➔ Rallentamento dei movimenti saccadici

Probabile: S. acinetico - ipertonica a distribuzione simmetrica

- Assenza di tremore a riposo
- Distonia assiale in estensione (60 – 70%)
- S. pseudobulbare
- Disturbi cognitivi tipo compromissione “frontale”
- Non risposta L-Dopa
- Instabilità posturale grave
- Paralisi verticale dello sguardo

Certa: Autoptica

Altri segni x D.D. blinking ancora più ridotto
distonia facciale – blefarospasmo
comparsa tardiva di disturbi disautonomici

M.S.A

SEGNI DI SOSPETTO INIZIALE

- → extrapiramidalismo con tremore irregolare, non ritmico e più grossolano
- → Manifestazioni distoniche (anterocollo, distonia facciale)
- → Assenza di deterioramento cognitivo precoce
- → Assenza di paralisi dello sguardo

M.S.A. probabile

- Ipotensione ortostatistica
- Incontinenza urinaria E/O disfunzione erettile
- Bradicinesia + rigidità
  + tremore (irregolare, più grossolano)
  + instabilità posturale tardiva
- Scarsa risposta L- Dopa
- Atassia cerebellare (atassia segmentaria, disartria, nistagmo)
- Disfunzione cortico spinale (iperreflessia E/O babinsky + non hanno però valore diagnostico)
- Stridore laringeo
- Apnee notturne

C. B. D. (WATTS 1994)

- S. Extrapiramidale rigida – acinetica e “marcatamente” asimmetrica
- Assente (o scarsa) risposta all’ L-Dopa
- Segni corticali: (disprassia e deficit della denominazione in particolare)
- (funzioni mnesiche e attentive meno compromesse)

Babinski Grasping R. glabello palpebrale inesauribile

- Postura distonica A.S. interessato
- Mioclonia focale
- Tremore di azione/posturale
- RM e SPECT “nettamente” asimmetriche

D.L.D.B.

Decadimento cognitivo accompagnato da 1 o più dei seguenti sintomi

- Extrapiramidalismo prevalentemente rigido – acinetico ad andamento ingravescente che può essere responsivo all' L-Dopa
- Allucinazioni visive, aspetti paranoici (aggravati dall' L-Dopa)
- Fluttuazione nelle capacità cognitive E/O nel livello di coscienza e attenzione
- Cadute e Sincopi nelle forme tardive

Prova L- Dopa E/O Apomorfina

- Responsiva in Pz. e DLDB
- Scarsa o assente risposta dei Parkinsonismi Atipici e secondari

Test all'apomorfina e levodopa: casistica di Pisa

TEST	DIAGNOSI	Nºpz.	RISPOSTA positivo	RISPOSTA negativo
LEVODOPA	M. DI PARKINSON	78	71	7
	S.PARKINSONIANA	24*	4**	20
	*15 AM, 4 PSP, 5 altro			
	**3 AM, 1 parkinsoniano vascolare			
APOMORFINA	M. DI PARKINSON	88	79	9
	S. PARKINSONIANA	18*	3**	15
	*12 AM, 3 PSP, 3 altro			
	**3 AM			

AM = Atrofia Multisistemica; PSP= paralisi sopranucleare progressiva.

TEST LEVODOPA	TEST APOMORFINA
Sensibilità = 91%	Sensibilità = 89%
Specificità = 83%	Specificità = 83%
Valore predittivo positivo = 94%	Valore predittivo positivo = 96%
Valore predittivo negativo = 74%	Valore predittivo negativo = 62%

TAC/RMN

M.P. → Non immagini tipiche (escludere parkinsonismi secondari)

P.S.P → atrofia mesencefalica con segni di gliosi talora precoci

M.S.A. — S.N.D. → Iperintensità putamen e pallido (raramente precoci)

D.O.P.C. → atrofia cerebellare, iperintensità T_2tronco

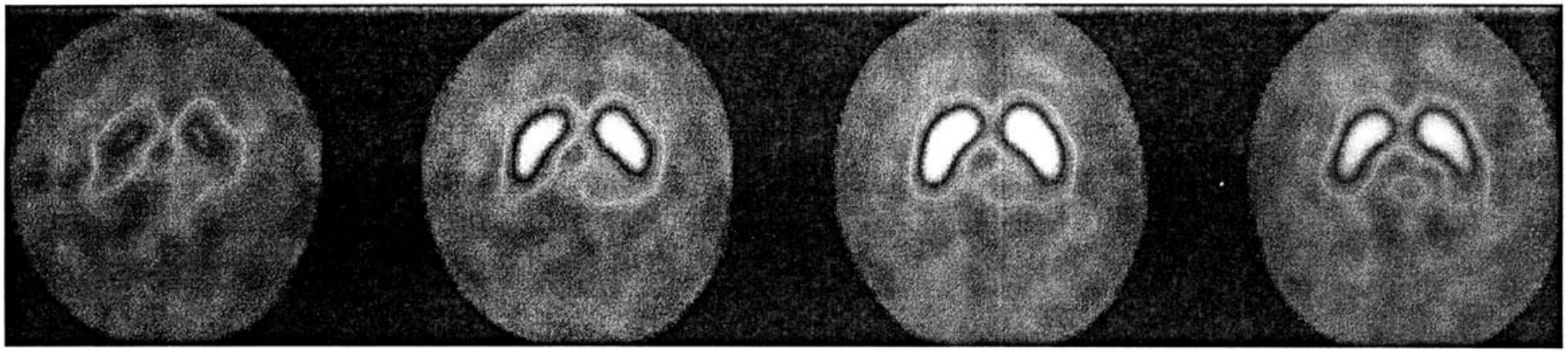
C.B.D. → Atrofia cerebrale fronto-parietale "ASIMMETRICA"

M.H.S. → ↑ Deposito Fe in entrambi pallidi e pars reticolata S. Nigra

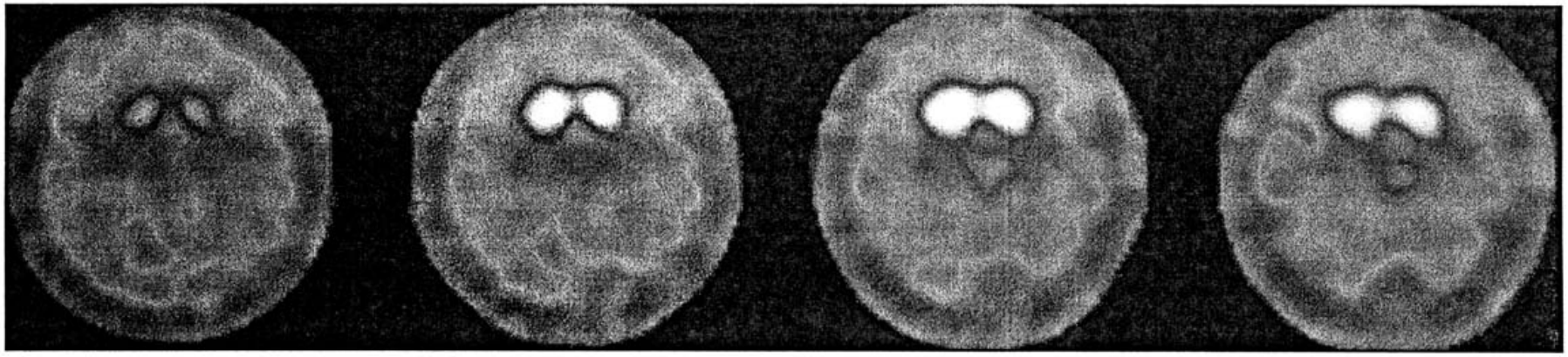
PET/SPECT

Traccianti specifici per i terminali dopaminergici consentono di evidenziare il grado di funzionalità di questi e quindi discriminare un parkinsonismo anche in fase precoce

Danno Dopaminergico Identificato con DATSCAN/SPECT

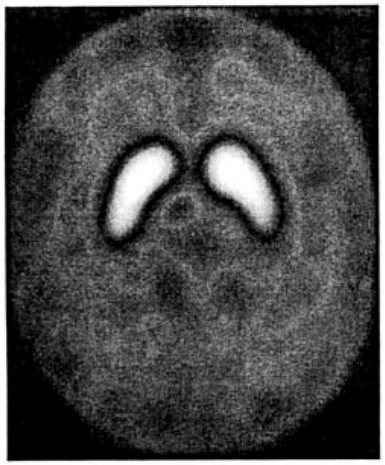


Controllo sano

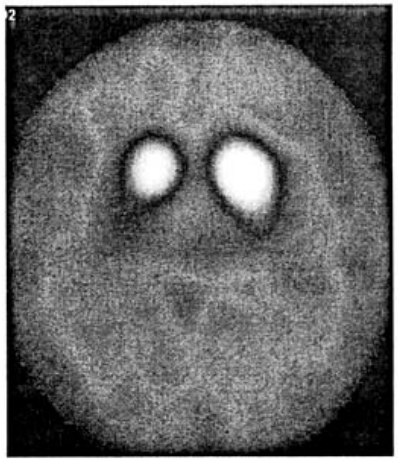


M di Parkinson H&Y II

DATSCAN/SPECT come Marker di Progressione di Malattia

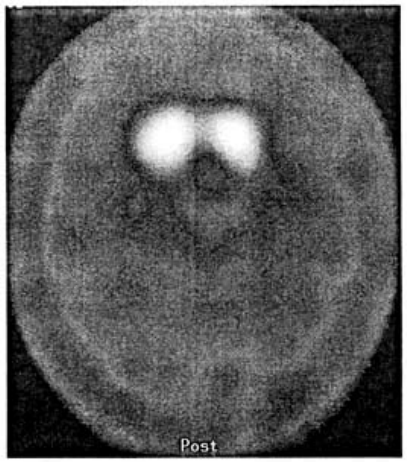


Controllo sano



M di Parkinson

H&Y I



M di Parkinson

H&Y II

M di Parkinson

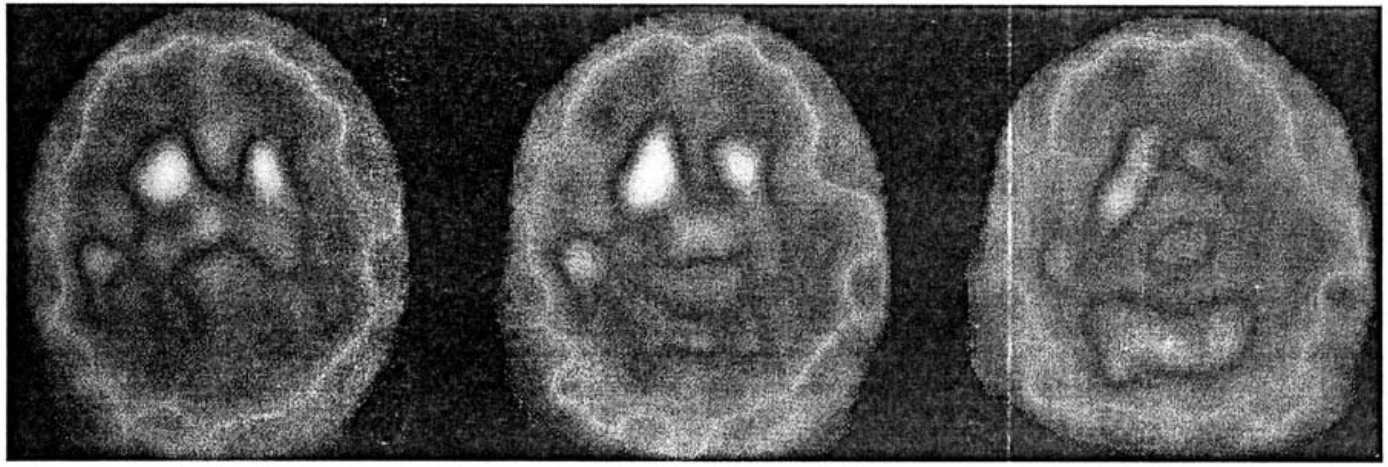
H&Y IV

www.fisiokinesiterapia.biz

IBZM/SPECT (marker recettori D2) nella Diagnosi Differenziale tra Parkinson e Parkinsonismi

Parkinson

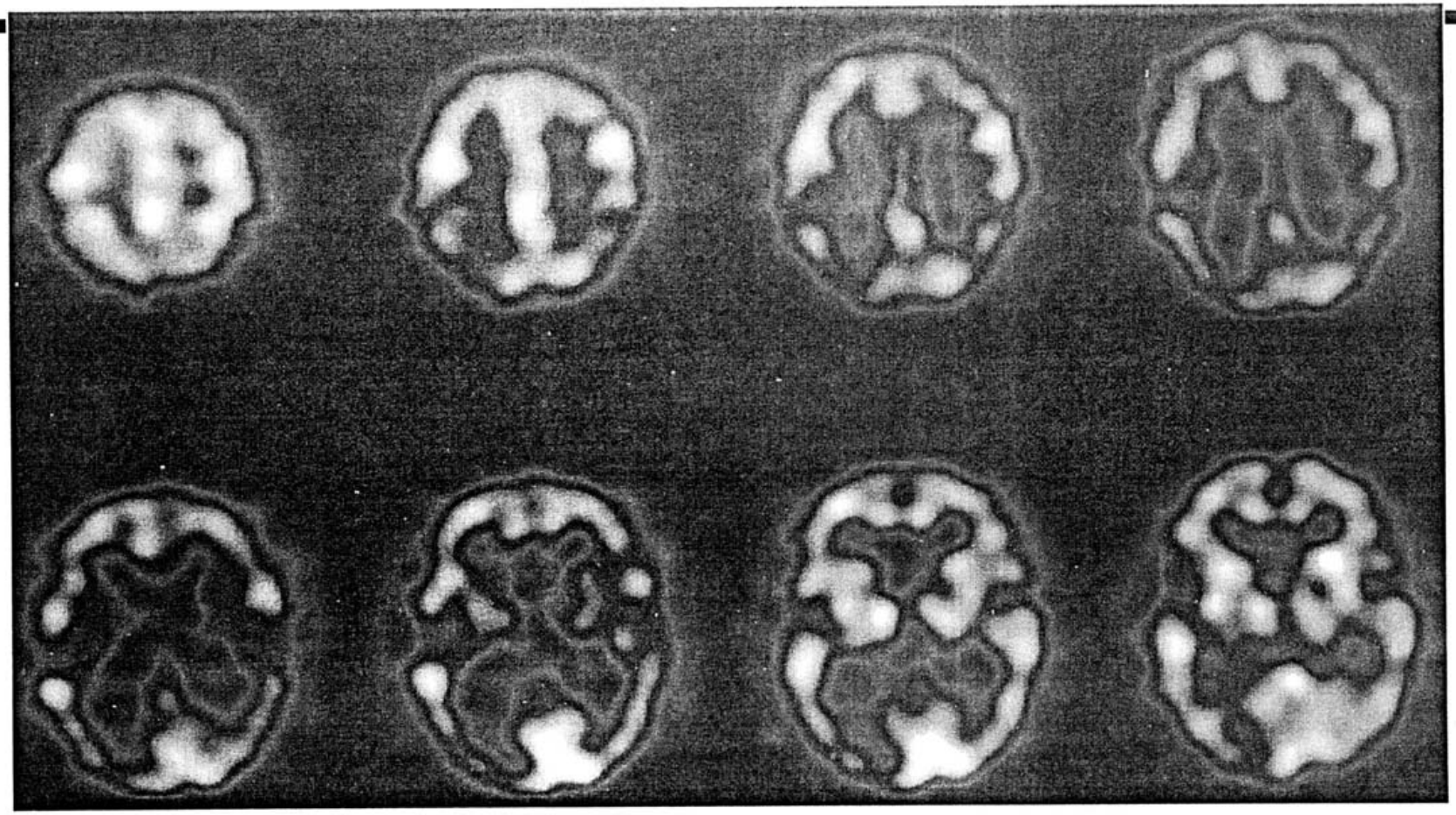
- normale-



MSA

-Ridotto-

Alterazioni di Perfusione Corticale (SPECT flusso)



Demenza con Corpi di Lewy

- **E.M.G** → Possibili alternazioni neuropatiche in M.S.A.
  Denervazione MM pavimento pelvico (vedi test autonomici)
  startle reaction → M.P. risposta normale
  M.S.A. risposta incrementata
  P.S.P. risposta ridotta

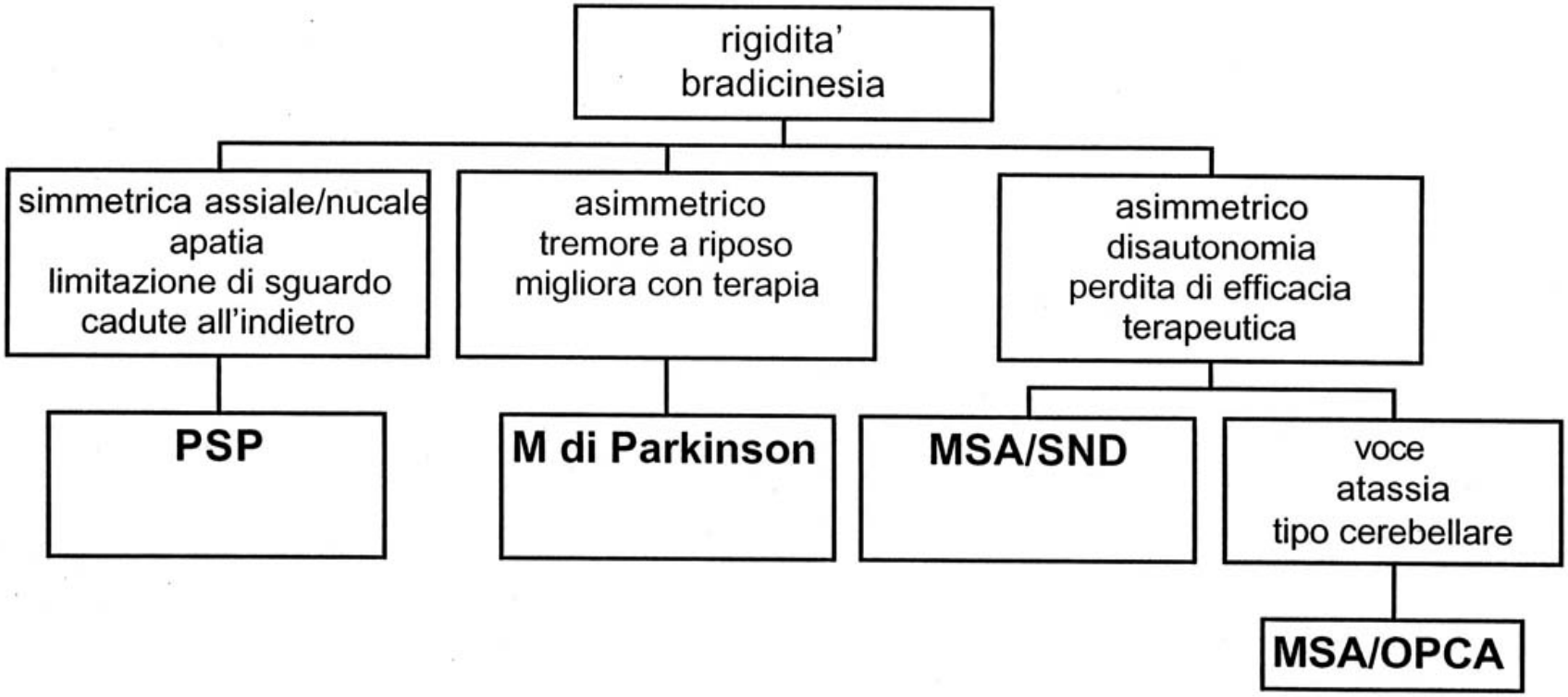
- **P.E.M.** → M.P normale (talora superconduzione)
  M.S.A. e P.S.P alterata in alcuni casi

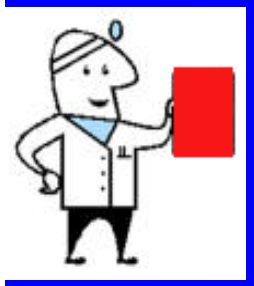
- **P.E.S.** → Occasionalmente onda N 30 ridotta nel 30% sia nel M.P che parkinsonismi atipici

- **Test autonomici:** alterazioni funzionalità autonomica (cardio –vascolari;
  genito – urinarie
  +++ M.S.A. (anche precoci)
  + - - M.P. (tarditive)
  rare P.S.P e parkinsonismi secondari

- **Funzione olfattiva:** compromessa: M.P.
  lievemente compressa: M.S.A.
  normale: P.S.P C.B.D.

Schema Diagnostico Parkinsonismi





RED FLAGS

- precoce instabilità posturale con cadute frequenti
- scarsa/assente risposta alla L-Dopa e/o alla Apomorfina
- prevalenti precoci disturbi disautonomici
- contratture muscolari
- marcato anterocollo
- stridore respiratorio e segni di deficit respiratori
- decadimento cognitivo precoce
- paralisi sopranucleare dello sguardo
- rapida progressione dei sintomi
- segni cerebellari
- segni piramidali
- blefarospasmo
- disestesie algide alle estremità
- grave disfonia, disartria, disfagia (entro 5
- pianto pseudobulbare
- mioclono
- crisi oculogire

(Quinn NP, BMJ 1995)