

Parkinson: riconoscere segni e sintomi della sindrome parkinsoniana, informazioni pratiche di carattere diagnostico e cenni di terapia per il Medico di Medicina Generale.

Obiettivi didattici:

1 Conoscere segni e sintomi delle sindromi parkinsoniane

2 Conoscere i criteri diagnostici della Malattia di Parkinson (MP)

3 Saper riconoscere e valutare quadri clinici di possibile MP da inviare a consulenza specialistica

4 Conoscere il valore degli accertamenti biologici e di neuroimaging nella strategia diagnostica della MP

5 Conoscere le opzioni terapeutiche disponibili e le strategie generali di terapia.

6 Conoscere i problemi di gestione della terapia farmacologica dopaminergica e del follow-up a lungo termine

6 Definire ruolo e compiti del MMG nel Management del paziente con MP e i livelli di integrazione con il livello specialistico

1. Introduzione

La Malattia di Parkinson è una malattia degenerativa del Sistema Nervoso. Le manifestazioni cliniche fondamentali sono Bradicinesia, Rigidità, Tremore a riposo, Instabilità Posturale, tutte espressioni di un deficit dei sistemi dopaminergici localizzati nei nuclei della base dell'encefalo.. Costituisce una delle più frequenti malattie neurologiche con un notevole impatto sulla qualità dei vita dei soggetti colpiti e rilevanti costi sociali e sanitari. Fattori genetici, ambientali e tossici contribuiscono in grado variabile al suo manifestarsi.

Si stimano che in Italia vi siano attualmente più di 250.000 persone affette da Malattia di Parkinson. La prevalenza stimata in Italia è superiore a 220 casi su 100.000; l'incidenza è di 4 -20 casi 100.000/anno con insorgenza media a 60 anni e crescente con l'età. Con il progressivo invecchiamento della popolazione legato all'innalzamento della vita media, ci si attende in aumento dei parametri epidemiologici nel corso dei prossimi anni. I dati di mortalità sono contrastanti, con una certa tendenza all'aumento nei casi con decorso maggiormente invalidante.

E' importante distinguere tra Malattia di Parkinson e Parkinsonismi. Insieme, sono parte di un gruppo di patologie definite classicamente come Sindromi Extrapiramidali. A differenza delle Sindromi Piramidali, nelle quali la paralisi del movimento, la spasticità e la presenza di riflessi da liberazione costituiscono gli elementi distintivi, le sindromi extrapiramidali sono caratterizzate piuttosto da disturbi della regolazione e coordinazione del movimento; acinesia, rigidità, tremori, instabilità posturale determinate da deficit delle funzioni cerebellari o dei gangli della base. Più precisamente le sindromi parkinsoniane sono espressione di alterazioni dei circuiti dopaminergici localizzati nei gangli della base (Nucleo Caudato, Nucleo Lenticolare, Substantia nigra)

Differenze cliniche tra Sindromi Piramidali e Sindromi Extrapiramidali		
	<i>S. Piramidali</i>	<i>S. Extrapiramidali</i>
Localizzazione	Cortico - Spinali	Cervelletto, Gangli della base
Paralisi movimenti volontari	Presente	Assente o lieve
Movimenti involontari	Assenti	Presenti Tremori, distonie, corea, atetosi
Modificazione tono muscolare	Spasticità	Rigidità
Distribuzione ipertono	Flessori braccia Estensori gambe	Flessori ed estensori dei quattro arti; flessori tronco
Riflessi tendinei	Aumentati	Normali o lievemente aumentati.
Segno di Babinski	Presente	Assente

La Malattia di Parkinson, MP (PD: Parkinson Disease), è la forma primaria o idiopatica meglio caratterizzata e più frequente, rappresentando circa il 65-70% di tali condizioni.

Le altre forme di Parkinsonismo primitivo indicate nella tabella seguente, si caratterizzano ciascuna per un quadro clinico specificamente legato alla differente localizzazione delle alterazioni dei gangli della base (*vedi box richiami anatomia*)

Parkinsonismi primitivi
Malattia di Parkinson (MP) Atrofia Multi Sistemica (MSA) Degenerazione Striato-Nigrica (SND) Paralisi Soprannucleare Progressiva (PSP) Degenerazione Cortico-Basale (CBD) Malattia a corpi di Lewy diffusi
Parkinsonismi secondari
Parkinsonismo Vasculopatico Parkinsonismo da Farmaci

Parkinsonismo da Neurotossine
Parkinsonismo Post-Traumatico
Parkinsonismo da Idrocefalo Normoteso
Parkinsonismo Post-encefalitico
Parkinsonismo associato ad altre malattie neurologiche primitive
Parkinsonismo Dismetabolico

2 - Manifestazioni cliniche della MP

La costellazione di segni e sintomi che si osservano nella MP si manifestano in modo lento ed insidioso, con sintomi sfumati ed aspecifici come malessere, facile affaticabilità, modificazioni del comportamento e della personalità, che possono precedere anche di anni i sintomi più specifici:

- Tremore
- Rigidità
- Bradicinesia
- Instabilità Motoria

che rappresentano i sintomi motori cardinali della malattia e ne permettono la diagnosi.

Altre manifestazioni, non motorie, presenti in modo variabile, caratterizzano ulteriormente il quadro clinico, possono essere espressione del medesimo deficit dopaminergico, di patologie in comorbilità o effetto collaterale della terapia.

Si distinguono tre principali gruppi di sintomi

- Sintomi psichici e cognitivi (Depressione, Ansia, Disturbi del Sonno, Psicosi, Disturbi Cognitivi)
- Sintomi disautonomici (disturbi urinari, gastroenterologici, ipotensione ortostatica)
- Sintomi sensoriali (Dolori, disestesie)

2.1 - Sintomi motori

Tremore

E' un movimento ritmico, involontario, oscillatorio di una parte del corpo. Si distingue fondamentalmente in forme a riposo o d'azione. Il paziente con MP presenta tipicamente un tremore a riposo con una frequenza di 3-6 Hz (69-100% dei casi)

Nel 65% dei casi costituisce il primo sintomo della malattia, precedendo anche di anni la manifestazione degli altri sintomi cardinali. Localizzato prevalentemente alla estremità degli arti superiori ("contare monete"), può interessare anche gli arti inferiori, collo, labbra, viso e lingua. Si manifesta a riposo e si interrompe col movimento. Ha un andamento intermittente e variabile: scompare durante il sonno e si intensifica nelle condizioni di ansia e stress. Nella fasi avanzate della malattia può ridursi sino a scomparire.

Rigidità

Si manifesta con un aumento del tono muscolare che coinvolge muscoli agonisti ed antagonisti, che si può apprezzare per un aumento della consistenza alla palpazione (89-99% dei casi). Determina una resistenza al movimento passivo in ogni direzione e per tutta l'escursione del movimento

stesso. Si riscontra spesso il fenomeno della “ruota dentata” nell’ flessione-estensione passiva dell’avambraccio, dovuto ad una variazione intermittente del tono muscolare, con la percezione di un movimento a scatti regolari.. L’ ipertono è di tipo plastico , a “tubo di piombo”, per cui dopo un movimento la parte interessata rimane fissata nella nuova posizione e non riportata alla posizione di partenza. Caratteristico è l’aumento del tono muscolare di un arto durante il movimento del controlaterale. Nelle fasi iniziali della malattia si manifesta in modo asimmetrico nei distretti muscolari prossimali del cingolo scapolare e pelvico, per poi estendersi distalmente e coinvolgendo tronco e collo. Nelle fasi avanzate determina una caratteristica postura in flessione anteriore (camptocormia).

L’aumento costante del tono determina anche la comparsa di dolori localizzati a vari distretti muscolari, spesso più intensi durante le ore notturne ed erroneamente attribuiti a patologie ortopediche.

Bradicinesia

Identifica la condizione nella quale si ha un ritardo nell’iniziare e una lentezza nella velocità di esecuzione di un movimento. Condizioni correlati sono: acinesia, incapacità nell’iniziare , ed ipocinesia, riduzione dell’ampiezza di un movimento. Si manifesta, nel 77-98% dei casi di MP, in modo molto caratteristico con una riduzione della mimica facciale e dell’ammiccamento che conferisce al malato una espressione tipica. La riduzione e povertà dei movimenti si osservano nella gestualità durante la conversazione, e nella esecuzione di ogni movimento finalizzato. Si riducono o scompaiono i movimenti sincinetici delle braccia durante il cammino. L’inizio e la continuazione di movimenti sono rallentati, in particolare quelli ripetitivi e sequenziali (scrivere, alzarsi da una sedia), come se fosse compromessa la capacità di modulare o modificare un programma motorio in esecuzione; il fenomeno denominato “freezing”, blocco motorio all’inizio del cammino, nei cambi di direzione e nei passaggi ristretti (come la soglia di una porta), ne è una espressione molto caratteristica. Il fenomeno della “ipercinesia paradossa” (festinazione) è l’espressione, all’opposto, di una liberazione improvvisa degli automatismi della deambulazione con la difficoltà ad interrompere il programma motorio.

Anche la scialorrea deve essere interpretata come manifestazione di disturbo della motilità, piuttosto che espressione disautonomica; non vi sarebbe un aumento della salivazione, ma un rallentamento dei movimenti di deglutizione con un accumulo di saliva e la difficoltà di trattenerla nella cavità orale.

E’ di tutta evidenza, infine, come le manifestazioni della bradicinesia siano complicate ed amplificate dalla rigidità e dall’ipertono muscolare e come queste siano responsabili della compromissione funzionale nelle attività di ogni giorno, del deterioramento della qualità di vita di questi pazienti.

Instabilità Posturale

Espressione del deficit dei meccanismi di controllo della postura e dei movimenti si riscontra in una percentuale inferiore dei casi di MP rispetto ai sintomi precedenti (37%) e si manifesta, invece, più frequentemente e precocemente nelle condizioni di Parkinsonismo. Nel MP compare nelle fasi di malattia più avanzata e si aggrava combinandosi con gli effetti della rigidità e dalla bradicinesia.

2.2 - Sintomi non motori

Depressione

L'associazione tra Depressione e MP è molto frequente, in almeno il 40% dei casi si manifesta un Episodio Depressivo. Molto caratteristica è l'osservazione del loro raggruppamento in due fasi distinte della malattia: quella precoce e quella tardiva. Evidenze neurobiologiche e farmacologiche fanno ritenere che la depressione possa essere parte integrante della sindrome parkinsoniana, legata ad una disfunzione delle proiezioni dopaminergiche mesocorticali e prefrontali alla base dei processi neuropsicologici di motivazione e gratificazione.

La valutazione del quadro clinico richiede qualche attenzione poiché alcuni sintomi, come l'ipomimia, il rallentamento dell'eloquio, il ritardo motorio, l'anergia, l'insonnia, la perdita dell'appetito e del desiderio sessuale possono essere interpretati come espressione sia del processo depressivo che del processo neurodegenerativo primario. Da notare, comunque, che la terapia dopaminergica non è in grado di migliorare il quadro depressivo, mentre un trattamento specifico antidepressivo è in grado di modificare i disturbi dell'umore.

Ansia

Sintomi d'ansia ed Attacchi di Panico si verificano in circa la metà dei pazienti con MP. Possono espressione di semplice "reazione" alla malattia di base, manifestazioni di deficit dei circuiti dopaminergici, serotoninergici e noradrenergici, effetto collaterale del trattamento con farmaci dopaminergici.

Disturbi Psicotici

Sono più evidenti nelle fasi avanzate della malattia. Si presentano con una frequenza fino al 38% dei casi, particolarmente in quelli con sintomi cognitivi, depressione, età avanzata, alterazioni del sonno. Sono riferite allucinazioni visive, ideazione di riferimento o a contenuto persecutorio. Possono essere legate al trattamento farmacologico

Disturbi Cognitivo Comportamentali

Un quinto dei pazienti con MP manifesta nelle fasi avanzate sintomi specifici di decadimento cognitivo: disturbi dell'attenzione e della memoria, rallentamento dei processi cognitivi ed esecutivi, disturbi visuo-spaziali, inerzia, apatia. Sono possibili quadri più gravi con psicosi acute, stati confusionali, agitazione psico-motoria e disorientamento spazio-temporale.

Disturbi del Sonno

Molto frequenti, presenti fino al 74% dei casi. Si presentano con manifestazioni complesse, non semplicemente con insonnia, espressione della manifestazione dei sintomi motori anche durante il sonno. Possono essere presenti in ogni fase della malattia e tendono ad assumere livelli di gravità maggiori nelle fasi avanzate e in relazione agli effetti collaterali dei farmaci dopaminergici.

L'*insonnia* può evidenziarsi con difficoltà di induzione o di mantenimento del sonno, frammentazione e ridotta efficienza del sonno. Viene specificamente determinata o aggravata dalla rigidità, che provoca dolori e dalla bradicinesia, che impedisce al paziente di assumere le posizioni più comode, da disturbi urinari, da fenomeni allucinatori e da effetti farmacologici.

La *sonnolenza diurna* può essere in relazione all'insonnia stessa o al trattamento farmacologico.

La *Sindrome delle gambe senza riposo (RLS Restless Leg Syndrom)* è una condizione caratterizzata da sensazioni sgradevoli di irrequietezza localizzate agli arti inferiori, che si presentano nella fase di addormentamento o nelle prime fasi del sonno, alleviate dal movimento. Determina insonnia e sonnolenza diurna. E' conseguenza di una diminuzione dei livelli ematici di dopamina.

Movimenti Periodici delle gambe nel sonno (PMLS: Periodic Movements of Legs during Sleep) o Mioclono notturno sono movimenti a scatto degli arti inferiori che avvengono ogni 40 secondi circa producendo frammentazione del sonno, insonnia e sonnolenza diurna.

Disturbi comportamentali nella fase REM sono legati alla mancata atonia muscolare nelle fasi REM, si manifestano con attività motorie complesse con fenomeni di aggressività.

Disautonomie

Ipotensione Ortostatica può verificarsi in una minoranza dei pazienti con MP e rappresentare invece una precoce manifestazione di Parkinsonismo. Vertigini, disturbi della visione, sonnolenza, lipotimie sono le manifestazioni tipiche che si osservano nei cambiamenti posturali, a digiuno o dopo il pasto, dopo esercizio fisico. Altri fattori come la temperatura ambientale, lo stato di idratazione, anemizzazione, effetti farmacologici possono variamente combinarsi a determinare la caduta dei valori pressori.

Disturbi Gastroenterologici, rappresentati da Stipsi, Disfagia, rallentato svuotamento gastrico, acalasia, volvolo, megacolon sembrano essere direttamente in relazione al processo neurodegenerativo, come dimostrato dal ritrovamento di Corpi di Lewy nei nuclei del Nervo Vago e nei plessi mioenterici.

La Disfagia è una condizione spesso non riconosciuta e potenzialmente pericolosa per la possibilità di polmoniti ab ingestis. E' determinata dal mancato controllo dei movimenti dei muscoli dell'orofaringe e della lingua, con la lentezza o il blocco del transito del bolo alimentare dalla cavità orale all'ipofaringe e all'esofago.

Il 70% dei pazienti con MP soffre di stipsi con meno di tre evacuazioni alla settimana e difficoltà dello svuotamento. E' determinata da ridotta motilità intestinale, conseguenza della degenerazione del plesso mioenterico e dal deficit di coordinazione del torchio addominale in fase espulsiva.

Disturbi Urologici sono certamente espressione di disturbi disautonomici (iperriflessia del detrusore), ma anche di patologie urologiche specifiche in comorbilità e caratteristiche dell'età avanzata (ipertrofia prostatica nel maschio, disturbi uroginecologici nella donna, infezioni). Pollachiuria , urgenza ed incontinenza sono i sintomi più frequenti

Disturbi Respiratori

Disturbi del ritmo del respiro durante la veglia e nel sonno, insufficienza respiratoria acuta, infezioni polmonari, polmonite ab ingestis costituiscono le manifestazioni più frequenti. Sono determinate dalle ridotte prestazioni muscolari, dalle alterazioni del ritmo e della coordinazione dei movimenti respiratori. Caratterizzano le fasi più avanzate del MP e i quadri più gravi con discinesie.

Dolori e disestesie

Dolori correlati alla rigidità e a posture distoniche sono presenti in molti pazienti. Vengono anche riferite parestesie urenti, torpidità, freddo avvertite in particolare agli arti inferiori. Difficile la diagnosi differenziale con polinevriti e patologia ortopedica.

3. Valutazione obiettiva del paziente

Il riconoscimento precoci di segni e sintomi di parkinsonismo può essere ostacolato dal ritardo col quale il paziente stesso e i famigliari ne prendono consapevolezza. La rigidità e la bradicinesia, con le manifestazioni sfumate ed incostanti delle fasi iniziali, può essere attribuita a stanchezza, artropatie, o semplicemente agli effetti dell'invecchiamento. Il tremore è invece un sintomo che motiva immediatamente alla consultazione. Decisive per una diagnosi precoce sono anche la conoscenza e confidenza del medico col quadro clinico di parkinsonismo.

L'osservazione di uno qualunque dei sintomi suggestivi deve motivare il medico ad una indagine clinica attiva e sistematica. Si raccoglierà una anamnesi dettagliata (e si effettuerà un esame obiettivo essenziale mirato a rilevare segni diretti della patologia extrapiramidale ed ogni altro elemento utile nel processo diagnostico differenziale (segni delle condizioni responsabili di parkinsonismi secondari

Gli items contenuti nello **Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)** possono fornire una traccia utile per guidare l'indagine anamnestica e selezionare le manovre di obiettivazione dei segni motori.

<i>Area da valutare</i>	<i>Elementi di osservazione e riscontro obiettivo</i>
ATTI VITA' PSICHICA, COMPORTAMENTO E TONO DELL' UMORE	Alterazione delle facoltà intellettuali e cognitive Alterazioni del pensiero, allucinazioni Depressione Motivazione/iniziativa
ATTIVITÀ DI VITA QUOTIDIANA	Linguaggio Salivazione Deglutizione Scrittura Taglio dei cibi e manualità degli utensili Il vestirsi Igiene personale Girarsi nel letto o aggiustarsi le coperte Caduta (non collegata a freezing) Freezing durante la marcia Marcia Tremore Disturbi sensoriali collegati ai parkinsonismi
ESAME DELLA MOTRICITA' (rilevare la eventuale asimmetria dei segni in esame)	Articolazione del Linguaggio Espressione del volto Tremore a riposo Attività o tremore posturale delle mani Rigidità (valutata sui movimenti passivi delle articolazioni maggiori a paziente rilassato in posizione seduta. Ignorare i movimenti a scatti) Picchiettamento delle dita (il paziente picchietta il pollice contro il dito indice in rapida successione con la massima ampiezza possibile, separatamente per ciascuna mano) Movimento delle mani (il paziente apre e chiude le mani in rapida successione con la massima ampiezza possibile, separatamente per ciascuna mano) Rapidi movimenti alternati delle mani (Movimenti di pronazione-supinazione delle mani, verticalmente o orizzontalmente, con un'ampiezza tanto larga quanto possibile, con entrambe le mani simultaneamente) Agilità delle gambe (il paziente batte il tallone sul pavimento in rapida successione, alzando l'intera gamba. L'ampiezza dovrebbe essere di circa 8 cm) Alzarsi dalla sedia (si invita il paziente ad alzarsi da una sedia a schienale dritto di legno o di metallo, con le braccia incrociate sul torace) Postura Andatura Stabilità posturale (risponde al rapido spostamento indietro prodotto dalla trazione sulle spalle a paziente eretto con gli occhi aperti ed i piedi lievemente distanziati) Bradicinesia ed ipocinesia corporea (combinante lentezza, esitazione, diminuita oscillazione delle braccia, ampiezza ridotta e povertà dei movimenti in generale)

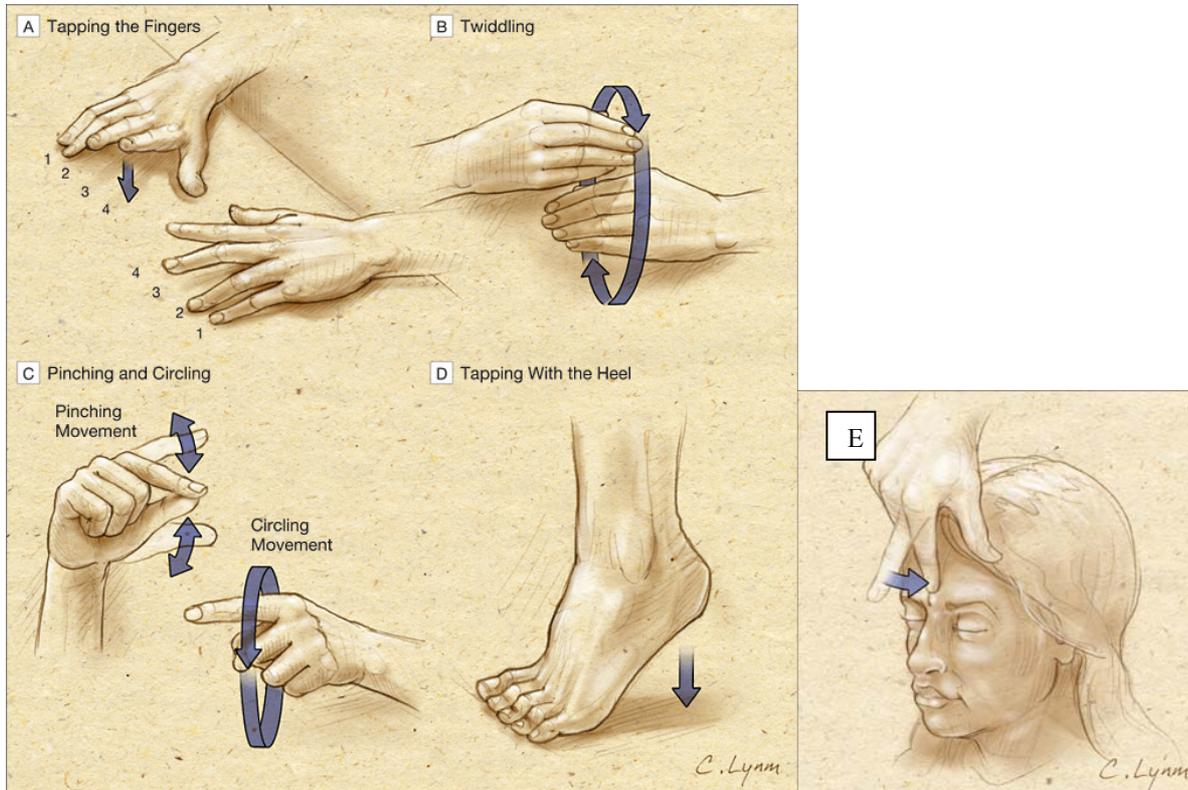


Fig. Manovre per evidenziare bradicinesia

A – Picchettamento delle dita, B-Rotazione mani , C – Pinzamento delle dita, D – Battere tallone, E - Riflesso glabellare: persistenza dell’amiccamento dopo 5-10 picchiettamenti

(Goutham R. et al. JAMA 2003)

4. Diagnosi di Malattia di Parkinson

La diagnosi di Malattia di Parkinson è, nella maggioranza dei casi, clinica. Pur essendo ritenuta una diagnosi semplice, presenta un certo grado di criticità. I segni e i sintomi della malattia possono riscontrarsi anche in altre condizioni cliniche denominate Parkinsonismi, sia di tipo neurodegenerativo che secondari ad altre patologie o all’uso di farmaci. Non sono disponibili test di laboratorio utilizzabili nella pratica corrente, e le indagini di imaging convenzionali hanno più valore di esclusione di altre patologie piuttosto che di diagnosi positiva di MP.

Nel testo che segue si farà riferimento allo schema proposto da Gelb e ripreso nelle Linee Guida LIMPE del 2002

4.1 Criteri Diagnostici

Nelle Linee Guida per il Trattamento della Malattia di Parkinson pubblicate nel 2002 dalla LIMPE (Lega Italiana per la lotta contro la Malattia di Parkinson, le sindromi Extrapiramidali e le demenze), sono utilizzati i criteri proposti da Gelb et al nel 1999. Si tratta di uno schema molto pragmatico basato sulla presenza di quattro segni cardinali, la risposta ad una somministrazione test di Levodopa e sulla assenza di segni atipici (la cui presenza orienta invece ad altre forme di parkinsonismo. Lo schema appare molto semplice, ma, come sottolineato nelle stesse Linee Guida, la formulazione definitiva della diagnosi dovrebbe essere fatta da un medico con specifica esperienza neurologica.

Diagnostic criteria for Parkinson's Disease Gelb DJ, Olivier E, Gilman S. Arch Neurol 1991;56:33-39	
Elementi considerati per la diagnosi	
1- Segni motori cardinali	
<ul style="list-style-type: none"> a) Tremore di riposo, distale, 3-6 Hz b) Rigidità c) Bradicinesia d) Esordio asimmetrico 	
2 – Responsività alla Levodopa	
<ul style="list-style-type: none"> a) Somministrazione una dose Levodopa: 100-250 mg x OS b) Oppure Apomorfina: 50-100 mg/Kg sottocute Valore predittivo positivo 80-90% 	
3 – Assenza di segni atipici	
<ul style="list-style-type: none"> a) Precocità di : Instabilità posturale, fenomeni di freezing, deterioramento cognitivo, allucinazioni, movimenti involontari patologici, paralisi verticalità dello sguardo b) Cause accertate di parkinsonismo secondario (lesioni focali, farmaci, tossici) 	
Criteri per la diagnosi di Malattia di Parkinson	
Possibile	<ul style="list-style-type: none"> a) Presenza di almeno 2 dei 4 segni cardinali (uno deve essere tremore o bradicinesia) b) Assenza di sintomi atipici c) Documentata risposta all'uso di L-dopa o dopaminoagonisti (o mancanza di un adeguato tentativo terapeutico con L-dopa o dopaminoagonisti)
Probabile	<ul style="list-style-type: none"> a) Presenza di almeno 3 dei 4 segni cardinali b) Assenza per almeno tre anni di sintomi atipici c) Documentata risposta all'uso di L-dopa o dopaminoagonisti
Definita	<ul style="list-style-type: none"> a) Presenza di tutti i criteri per la diagnosi di malattia di Parkinson possibile b) Conferma autoptica

4.2 Indagini diagnostiche

Le Linee Guida LIMPE, già citate, sottolineano come la diagnosi di MP idiopatica debba essere clinica. Non esistono, al momento indagini strumentali che possano costituire un gold standard e confermare inequivocabilmente la diagnosi. Ancora oggi, solo il riscontro autoptico di alterazioni istologiche tipiche costituisce prova di certezza della diagnosi di MP.

Nella valutazione del singolo paziente il ricorso ad accertamenti strumentali deve essere considerato caso per caso, quando, dopo una scrupolosa anamnesi personale e familiare ed un accurato esame obiettivo, si debbano escludere cause secondarie o risolvere un problema di diagnosi differenziale. Si riportano quindi le conclusioni formulate nelle Linee Guida:

a) Diagnostica di Immagine

- L'esecuzione della TC cerebrale (o della RM encefalica) deve considerarsi un'indagine di routine al fine di escludere possibili cause secondarie;
- L'esistenza di un danno dopaminergico può essere confermata dal ricorso alla SPECT con [123I]-FPβCIT che, tuttavia, non consente la diagnosi differenziale tra MP idiopatica e parkinsonismi atipici;
- L'esecuzione delle indagini strumentali (PET, SPECT, test neurofisiologici e neurovegetativi) deve essere, al momento, riservata allo studio dei casi con manifestazioni cliniche atipiche.

b) Indagini Genetiche

- L'eziologia della MP è eterogenea ed alcune rare forme genetiche mendeliane sono state identificate (mutazioni genetiche α-synucleina, parkina).
- Nella maggioranza dei casi della malattia, le cause restano sconosciute ed i modelli monogenici appaiono inadeguati; in queste forme, è probabilmente coinvolta una complessa interazione di molti fattori di tipogenetico e non genetico.
- Le mutazioni nel gene α-synucleina sono molto rare e da ricercare solo in pazienti molto selezionati per storia familiare indicativa di eredità autosomica dominante ad elevata penetranza;
- Le mutazioni del gene parkina sono una causa importante di parkinsonismo recessivo e devono essere considerate nell'iter diagnostico dei pazienti con esordio giovanile (< 45 anni).

4.3 Diagnosi Differenziale

Le condizioni che con maggior frequenza devono essere differenziate dal MP sono certamente il Tremore Essenziale e il Parkinsonismo vascolare (aterosclerotico). Altre condizioni di parkinsonismo sono meno frequenti, alcune rare. In ogni caso andranno riconosciute quelle secondarie, nelle quali potrebbe essere possibile un trattamento specifico, e differenziate quelle neurodegenerative, per la particolare criticità della terapia, decorso più complicato e prognosi meno favorevole.

Diagnosi Differenziali della Malattia di Parkinson	
<i>Condizione</i>	<i>Caratteristiche cliniche</i>
Tremore Essenziale	Tremore d'azione (compare durante il movimento, assente a riposo), posturale (nel mantenere una posizione contro gravità), cinetico (durante un movimento volontario finalistico). Bilaterale e simmetrico. Familiarità. Attenuato dall'assunzione di alcool. Non risposta a Levodopa
Parkinsonismo vascolare	Anamnesi positiva per eventi cerebrovascolari, stroke. Assenza tremore, segni piramidali TAC,RM : lacune ischemiche nuclei della base

Parkinsonismo farmaco-indotto	Assunzione di neurolettici, metoclopramide. Clinica simile a MP. Risolto dalla sospensione del farmaco.
Parkinsonismo post-encefalitico	Anamnesi di encefalite, crisi oculogire.
Parkinsonismo Neurotossico	Esposizione, intossicazione da Monossido di Carbonio, Manganese. RM: atrofia globus pallidus
Parkinsonismo da Idrocefalo Normoteso	Incontinenza urinaria, demenza. Riflesso di Prensione . TAC, RM: dilatazione ventricoli
Parkinsonismo Malattie Eredodegenerative	M. di Wilson, M. di Huntington. Familiarità, esordio giovanile. Anello Kayser-Fleischer (MW), Bassi livelli di ceruloplasmina (MW), demenza e test genetici (MH). TAC, RM: atrofia nucleo caudato
Mielopatia cervicale	Minzione frequente, Iperreflessia, Rallentamento motorio. TAC RM: mielopatia
M. Alzheimer	Disturbi memoria, Demenza. Allucinazioni con Levodopa. TAC, RM: Atrofia corticale, dilatazione ventricoli.
Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP)	Esordio precoce di segni di parkinsonismo associato a paralisi dello sguardo verticale fino all'oftalmoplegia, ma conservati movimenti oculari riflessi, precoce instabilità posturale. Progressione rapida. Scarsa risposta a Levodopa. RM: alterazioni lamina quadrigemina e regione periacqueduttale.
Atrofia MultiSistemica (AMS)	Esordio precoce, rapidamente progressivo di segni di coinvolgimento di più sistemi: neurovegetativo, extrapiramidale, cerebellare e talora piramidale (in variabile combinazione). Scarsa risposta a Levodopa. RM: alterazioni cervelletto, ponte, putamen
Degenerazione Cortico Basale (DCB)	Rapida progressione di sindrome ipertonico-acinetica asimmetrica associata a disfunzioni della corteccia frontale e parietale (aprassie, turbe fasiche, demenza). Scarsa risposta a Levodopa. TAC, RM: atrofia asimmetrica della corteccia frontale/parietale
Malattia da corpi di Lewy diffusi (DLBD)	Sindrome parkinsoniana acinetico-rigida di modesta entità associata a demenza con andamento fluttuante e manifestazioni allucinatorie-deliranti. Instabilità e cadute, episodi sincopali, intolleranza a neurolettici. Scarsa risposta a Levodopa.

5. Elementi generali e problemi nella conduzione della terapia farmacologica.

La Malattia di Parkinson non è curabile. La perdita di cellule dopaminergiche nella Substantia Nigra è un processo inarrestabile. Non è disponibile alcuna terapia in grado di arrestare o rallentare il progredire della malattia. La terapia è basata sul ripristino dei livelli di dopamina con la somministrazione di un precursore, la Levodopa. Il controllo dei sintomi che in questo modo si ottiene permette un buon recupero funzionale e un miglioramento della qualità della vita, ma i risultati si mantengono per un periodo limitato e, dopo alcuni anni, si manifestano complicazioni che compromettono i risultati del trattamento. L' 80% dei pazienti sviluppa sintomi da fluttuazione della risposta e discinesie dopo circa sei anni di terapia con Levodopa, condizionando così, in modo particolare, la cura dei pazienti più giovani.

5.1 Strategia terapeutica generale

La strategia generale del trattamento nelle fasi iniziali della malattia deve basarsi su alcuni criteri fondamentali:

- Stabilire una solida alleanza terapeutica col paziente e la famiglia, attuando in ogni fase di cura interventi informati-educativi, condividendo con essi ogni decisione clinica ed incoraggiando un atteggiamento attivo e collaborativi.
- Iniziare quando le manifestazioni della malattia compromettono in modo significativo le capacità funzionali del paziente
- Individualizzare la terapia in relazione alla costellazione e alla gravità di sintomi presentati, età, condizioni generali, comorbidità, attività lavorativa e fattori psico-sociali.
- Mantenere il paziente al livello massimo possibile di funzionalità ed autonomia.
- La terapia dopaminergica con L-dopa e Dopamino-agonisti rappresenta la scelta più adeguata rispetto a trattamenti meno efficaci con amantadina, selegillina ed anticolinergici.
- Poiché l'esposizione cumulativa alla L-dopa è in diretta relazione con la comparsa delle complicanze tardive, si possono considerare tre opzioni:
 - a) Monoterapia con Dopamino-agonisti
 - b) Monoterapia con L-dopa a basso dosaggio (250 -600 mg die)
 - c) Associazione L-dopa a basso dosaggio + Dopamino-agonista

5.2 Trattamento iniziale

La combinazione di età e caratteristiche cliniche determina le possibili strategie terapeutiche iniziali. Le Linee Guida LIMPE 2002 propongono uno schema di riferimento(Fig.), segnalando, comunque, la necessità di una sua utilizzazione flessibile, in relazione alle caratteristiche biologiche individuali e alla mancanza di evidenze conclusive e di un consenso generale.

Strategie terapeutiche iniziali nella Malattia di Parkinson	
Età del Paziente	Terapia Farmacologica
< 50 anni	- Monoterapia con DA-agonista - Associazione L-dopa bassa dose + DA-agonista - Se tremore resistente alla terapia: Anticolinergici e Amantadina
50 -70 anni	- Monoterapia con DA-agonista - Monoterapia con L-dopa bassa dose - Associazione L-dopa + DA-agonista
> 70 anni	- Monoterapia con L-dopa - Associazione L-dopa + DA-agonista

La strategia terapeutica scelta viene mantenuta stabile alle dosi minime efficaci. Il paziente viene valutato periodicamente per verificare la risposta al trattamento o la manifestazione di complicanze nella risposta alla terapia: fluttuazioni e discinesie.

Quando si riscontra un insufficiente controllo della malattia si possono considerare le seguenti opzioni:

Opzioni in caso di risposta terapeutica sub-ottimale nella fase iniziale	
Monoterapia DA-Agonista	- Aumento alla dose massima tollerata - Sostituzione con altro DA-agonista - Aggiunta di L-dopa alla minima dose efficace
Associazione L-dopa + DA-agonista	- Considerare alterazione assorbimento L-dopa - Aumento della dose DA-agonista (eventuale < dose L-dopa) - Sostituzione con altro DA-agonista

	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizzo prevalente di L-dopa (età avanzata, comorbidità, decadimento cognitivo), aumento numero somministrazioni.
Monoterapia L-dopa	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento dose del 20-30% (ad ogni singola dose o > numero di somministrazioni) - Aggiunta di DA-agonista

5.3 Complicanze della fase avanzata

Il controllo dei sintomi ottenuto con la terapia dopaminergica si può protrarre per alcuni anni, ma col passare del tempo aumenta la probabilità (5-10% anno) che si manifestino complicanze motorie e non motorie tipiche, che, insieme al progredire dei fenomeni neurodegenerativi, rendono problematico il mantenimento di un grado di funzionalità e qualità di vita accettabili.

La conduzione e le decisioni terapeutiche in questa fase sono molto complesse e sono da riservare a specialisti con particolare competenza ed esperienza per la MP. Sono inoltre indispensabili una stretta collaborazione col MMG e una buona compliance del paziente.

La Fig. evidenzia in modo molto schematico le possibili complicanze della terapia a lungo termine con L-dopa.

Complicanze motorie della Malattia di Parkinson in Fase Avanzata	
Fluttuazioni motorie	
Perdita di risposta, risposta ritardata, risposta sub-ottimale	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentare L-dopa sino a 100-1500 mg/die - Sospettare una forma di Parkinsonismo primario (es. AMS, DCB) - Risposta ritardata o mancata alla singola dose (fenomeni <i>delayed-on, no-on</i>). Migliorare assorbimento: assunzione L-dopa a digiuno, preparati liquidi o disperdibili, bevande zuccherate, pasti piccoli e frequenti, proteine la sera, uso di domperidone.
Deterioramento fine dose Acinesia del risveglio Acinesia notturna	<ul style="list-style-type: none"> - Fenomeno <i>wearing-off</i> (percezione di minor mobilità, ricomparsa sintomi) - Aumento dose o aggiunta di DA-agonista, eventuale aggiustamento dose L-dopa (< 20-30%) - Aumento singola dose o aumento n.somministrazioni (fino a 5) - Aggiunta di COMT-inibitori (Entacapone) - Uso di formulazioni di L-dopa a rilascio controllato (biodisponibilità inferiore, quindi aumento della dose rispetto a formulazione standard - Aggiunta di Selegillina
Fenomeni <i>on-off</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Fluttuazioni improvvise e rapide: buona mobilità + discinesie (<i>on</i>) alternate a blocco motorio (<i>off</i>) - COMT-inibitori (Entacapone) prolunga efficacia L-dopa, utili per controllare fasi <i>off</i> - DA-agonista prolunga efficacia L-dopa, utili per controllare fasi <i>off</i> - L-dopa in preparato liquido o disperdibile se <i>off</i> pomeridiani

	<ul style="list-style-type: none"> - Apomorfina sottocute - Considerare opzioni chirurgiche
Fenomeno di <i>freezing</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Blocco motorio transitorio (inizio, acinesia, arresto nella marcia, più evidente in spazi ristretti). Può precedere la terapia , più frequentemente avviene nella fase avanzata della terapia dopaminergica - Se in fase <i>off</i>, adeguare terapia - Se in fase <i>on</i>, ridurre terapia, dilazionare dose - Strategie motorie (marcia tipo militare, battere piedi prima di iniziare marcia, oscillazioni del tronco) - Considerare opzioni chirurgiche

Movimenti involontari

Discinesie	<p>Movimenti involontari, irregolari, imprevedibili, breve durata. Iniziano in una parte del corpo e si propagano in sequenza casuale. Asimmetrici</p> <ul style="list-style-type: none"> - Discinesie di picco: regolarizzare somministrazione dosi; aggiunta o adeguamento DA-agonista + < L-dopa; aggiunta Entacapone + < L-dopa; associare Amantadina. - Discinesie difasiche, compaiono all'inizio e alla fine del ciclo di risposta: uso di formulazioni standard o liquide di L-dopa; incremento e redistribuzione delle dosi; aggiunta DA-agonista; apomorfina
Distonie	<p>Contrazioni muscolari prolungate,abnormi; provocano movimenti ripetitivi o posture anomale, generalmente dolorose.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Distonie di picco , a volte precedono discinesie di picco: trattamento simile a discinesie - Distonie di fine dose: trattamento come fenomeno <i>wearing-off</i> - Distonie del mattino (localizzate piede): assunzione L-dopa lento rilascio la sera; assunzione DA-agonista a lunga emivita la sera; L-dopa liquida al risveglio

Farmaci pericolosi nella Malattia di Parkinson

Reserpina, tetrabenazina, metildopa, cinarizina, nimodipina, flunarizina	Azione di deplezione e blocco sintesi di dopamina
Fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, benzamidi	Blocco competitivo dei siti recettoriali
Anti-acidi, Inibitori Pompa Protonica, antiH2, anticolinergici	Alterazione assorbimento gastroenterico di farmaci dopaminergici
SSRI, Triciclici	Effetti collaterali neurologici, interazioni neurotrasmettitori

6. Ruolo del MMG nel management del paziente con MP.

La definizione del ruolo del Medico di Medicina Generale nella cura del paziente con Malattia di Parkinson deve considerare le caratteristiche cliniche della malattia, le conoscenze e competenze necessarie nelle diverse fasi della diagnosi e della terapia, i bisogni del paziente.

- La MP è una patologia neurologica con prevalenza significativa, ogni MMG ha alcuni pazienti nella propria lista assistiti.
- I sintomi si manifestano molto lentamente con sintomi prodromici molto sfumati ed aspecifici.
- La decisione del paziente alla consultazione col medico può essere molto ritardata.
- Il MMG ha la possibilità di osservare sintomi in maniera opportunistica, se ha un buon grado di conoscenza della malattia, in fase molto precoce.
- La malattia ha risvolti psicologici individuali, famigliari e sociali rilevanti; modifica fortemente la qualità di vita e il livello di funzionamento.
- Il quadro di presentazione può essere estremamente polimorfo
- La diagnosi è clinica. Anamnesi ed esame obiettivo accurati sono essenziali.
- La formulazione della diagnosi, la diagnosi differenziale, la necessità di accertamenti strumentali richiede conoscenze, competenze specifiche
- Le opzioni terapeutiche sono relativamente poche, ma la scelta dei tempi, la strategia, l'integrazione delle opzioni, la valutazione della risposta e delle complicanze, richiedono conoscenze e competenze specifiche
- La cura si protrae per molti anni, le fasi finali richiedono interventi assistenziali ad alta intensità e interdisciplinari.
- La presenza di patologie in comorbilità pone problemi diagnostici e terapeutici particolari; la comorbilità è gestita dal MMG o da altri specialisti e richiede una integrazione di interventi.

Ruolo e compiti del MMG possono quindi essere così schematizzati:

1 - Identificare soggetti con fattori di rischio.

- Età (picco incidenza a 60 anni)
- Familiarità: caso di MP in parente di primo grado, esordio giovanile
- Esposizione a tossici o farmaci

Azioni: Informazione, sorveglianza attiva opportunistica

2 – Riconoscimento sintomi parkinsonismo

- Tremore, Bradicinesia, Rigidità, Instabilità motoria
- Sintomi non motori (Depressione, Disturbi del sonno, Disautonomie, Dolori)

Azioni: Conoscenze cliniche specifiche. Ascolto comunicazioni dei pazienti e dei famigliari. Osservazione opportunistica.

3 – Valutazione clinica mirata

- Attiva ricerca di ulteriori sintomi e segni
- Riconoscimento di sindrome parkinsoniana

Azioni: Conoscenze cliniche specifiche. Anamnesi mirata. Esame obiettivo mirato: esame motilità, ROT, Babinsky, valutazione rigidità, bradicinesia, riflesso gabbellare, motilità oculare, ricerca segni cerebellari, valutazione funzioni cognitive (Mini-Mental Test). Informazione al paziente

4 – Invio a Consulenza Specialistica

- Prosecuzione e conclusione iter diagnostico
- Indicazioni ad indagini strumentali
- Proposte di terapia

Azioni: Conoscenza Specialista o Centro Neurologico di riferimento. Relazione di invio (Sintesi delle osservazioni, quesiti, patologie attive, terapie in corso, intolleranza/allergia a farmaci). Valutazione referto Specialista. Informazione al paziente

5 – Follow-up Fase Iniziale e Fase di Prosecuzione terapia farmacologica

- Condivisione decisioni terapeutiche col paziente, Counselling
- Favorire compliance
- Valutazione risposta alla terapia
- Valutazione effetti collaterali farmaci dopaminergici
- Valutazione complicanze malattia
- Valutazione qualità di vita

Azioni: Conoscenze cliniche e farmacologiche specifiche. Informazione/educazione paziente e famigliari. Visite cadenza programmata (verifica compliance al trattamento, osservazione attiva risposta terapia, ricerca attiva effetti collaterali e complicanze). Integrazione con Specialista Neurologo (Relazioni di invio periodiche, Valutazione referti Specialista, Comunicazioni dirette)

6 – Follow-up Fase Avanzata

- Terapia delle complicanze non motorie della malattia
- Prevenzione , cura disabilità
- Gestione complicanze terapia dopaminergica
- Terapie chirurgiche
- Interventi assistenziali /riabilitativi

Azioni: Conoscenze cliniche e farmacologiche specifiche. Informazione/educazione paziente e famigliari. Visite cadenza programmata. Integrazione con Specialista Neurologo. Coordinamento con altri Specialisti (Neurochirurgo, Psichiatra, Fisiatra, Urologo). Attivazione interventi assistenziali domiciliari.

In conclusione, il MMG ha la responsabilità di acquisire e mantenere una adeguata conoscenza delle caratteristiche cliniche della Malattia di Parkinson e, più in generale, delle condizioni di parkinsonismo. Deve essere in grado di riconoscere nelle comunicazioni del paziente e nella osservazione diretta sintomi e segni di alterazioni del sistema extrapiramidale. Procederà ad una raccolta anamnestica mirata e all'esecuzione di un esame obiettivo neurologico per confermare gli elementi riconosciuti, e completare, in base alla propria competenza ed esperienza, la valutazione preliminare del caso. Invierà quindi il paziente allo specialista di riferimento per la formulazione della diagnosi e la decisione e la gestione terapeutica. Nelle fasi successive rimane al MMG la responsabilità di collaborare con lo Specialista per gli aggiustamenti o i cambiamenti della strategia terapeutica, la cura delle comorbidità e l'attivazione degli interventi socio-assistenziali nelle fasi terminali di invalidità.