

Convegno SIN /SNO
Ivrea, venerdì 6 – sabato 7 dicembre 2019

PDTA Regionale Malattia di Parkinson

Paziente in fase Iniziale

Dr. Alberto Marchet

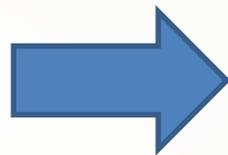
SC Neurologia - Osp. Martini - Torino

**PERCORSO DIAGNOSTICO
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE**

della

**MALATTIA DI
PARKINSON**

2010



**Percorso
diagnostico terapeutico assistenziale**

**MALATTIA
DI PARKINSON**

Versione ottobre 2019

Il progetto PDTA Parkinson nella Regione Piemonte

- In Piemonte, già nel corso del 2008 era stato avviato il progetto “P.D.T.A. della Malattia di Parkinson” (attivato dall’Agenzia regionale su specifica indicazione dell’Assessorato alla Tutela della Salute e Sanità)
- con l’obiettivo di definire e offrire a tutti gli operatori interessati nel processo di cura (Aziende Ospedaliere, ASL, Presidi Ospedalieri, Centri di Riferimento per patologia, Distretti, ecc.) linee d’indirizzo contestualizzabili nelle realtà locali di tutto il territorio regionale
- per la costruzione di un percorso di cura in grado di garantire livelli essenziali ed uniformi d’intervento ai soggetti affetti da Malattia di Parkinson (MP).

Il gruppo di lavoro

- Il **gruppo di lavoro** si è caratterizzato per una marcata **multidisciplinarietà e multiprofessionalità**
- con circa **50 professionisti** (neurologi, fisiatristi, medici legali, direzione sanitaria, medici medicina generale, psicologi, infermieri, assistenti sociali, pazienti...).
- Coordinatore: ***prof. Leonardo Lopiano***
- Referente Sanità Regione Piemonte: ***dr. Franco Ripa***

I contenuti essenziali del PDTA Parkinson 2019

- Dati epidemiologici e di attività
- Gruppo di lavoro
- Linee guida di riferimento
- Criteri di inclusione dei pazienti e modalità di presa in carico
- Sequenza diagnostica terapeutica assistenziale e flow chart
- Modalità di implementazione
- Verifica dell'applicazione ed indicatori

Alcuni dati epidemiologici

- Calcolando il numero di soggetti con **almeno cinque prescrizioni di farmaci antiparkinsoniani** nell'anno è stato valutato che nell'anno 2013 in Piemonte
- i soggetti trattati con continuità sono risultati 21.510, con un **tasso grezzo di prevalenza di 485 casi per 100.000** residenti, senza significative variazioni tra uomini e donne (481 vs 489)
- **stretta correlazione con l'invecchiamento** (1071 casi per 100.000 nella popolazione con più di 50 anni; 1495 oltre i 60 anni; 2137 oltre i 70 anni; 2640 oltre 80 anni).

Alcune delle linee guida di riferimento

N.	Linea guida	Anno
1.	International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. (Fox SH et al. <u>Mov Disord.</u> 2018;33: 1248-1266)	2018
2.	Parkinson's Disease in adults. NICE.org.uk	2017
3.	Linea Guida LIMPE (Lega italiana per la lotta contro la malattia di Parkinson, le sindromi extrapiramidali e le demenze) - ISSN	2013
4.	SNLG Sistema delle Linee Guida – Italia (www.snlg-iss.it)	2013
5.	EFNS/MDS-ES Guidelines <u>Eur. J. Neurol.</u>	2013
6.	Parkinson disease: joint EFNS-MDS-ES guidelines on late (complicated) Parkinson's disease. <u>European Handbook of Neurological Management, Volume 1, 2nd edition</u>	2011
7.	Raccomandazioni di esperti dell' <u>American Academy of Neurology Neurology</u> 2006; 66: 976 – 996	2006
8.	ESPEN <u>guideline clinical nutrition in neurology</u> _ Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, Gomes F, Jèsus P, Leischker A, Muscaritoli M, Poulia KA, Preiser JC, Van der Marck M, Wirth R, Singer P, Bischoff SC _ <u>Clinical Nutrition</u> 37 (2018) 354e396	2018
9.	Federazione Logopedisti Italiani (F.L.I.). Linee Guida sulla gestione del paziente disfagico adulto in Foniatria e Logopedia, 2007	2007
10.	ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. T. Cederholm, R. Barazzoni, P. Austin, P. Ballmer, G. Bjolo, S.C. Bischoff, C. Compher, I. Correia, T. Higashiguchi, M. Holst, G.L. Jensen, A. Malone, M. Muscaritoli, I. Nyulasi, M. Pirlich, E. Rothenberg, K. Schindler, S.M. Schneider, M.A.E. de van der Schueren, C. Sieber, L. Valentini, J.C. Yu, A. Van Gossum, P. Singer. <u>Clinical Nutrition</u> 36 (2017) 49e64	2017
11.	Management of patients with stroke: identification and management of dysphagia. A national clinical guideline. SIGN 2010	2010
12.	Regione Piemonte - Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari (2013). Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Disfagia http://www.regione.piemonte.it/sanita	2013
13.	Regione Piemonte - Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari (2015). Manuale nutrizione enterale domiciliare (NED) https://www.regione.piemonte.it/web/temi/sanita/strumenti-operativi/che-cose-nutrizione-clinica	2015

Indicatori proponibili (esempi)

- Percentuale i pazienti con diagnosi entro i tempi previsti dalle linee guida (PNC)
- Percentuale di pazienti inseriti in un PTDA che assicuri l'aderenza alle linee guida e le risposte ai bisogni complessi dei pazienti (PNC)
- Percentuale di pazienti con ricovero ospedaliero per anno
- Percentuale di pazienti che effettuano una visita neurologica/esami XXX per anno
- Percentuale di pazienti trattati con farmaci XXX
- Percentuale dei pazienti che effettuano riabilitazione ambulatoriale
- Num. schede di fragilità compilate dai S.U.S.S. (sportello unico socio-sanitario)
- Num. invalidità MP (dati ASL-INPS)
- Num. nuovi pazienti presi in carico dalle associazioni di volontariato
- Ecc.

Principi:

- **Evidenza scientifica**
 - Rigore ed attualità delle fonti
- **Buona pratica clinica**
 - Sostenibilità del percorso
 - Chiarezza
 - Appropriatezza
- **Diagnosi precoce**



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

Malattia di Parkinson

Percorso Diagnostico

- a) Il sospetto diagnostico
 - Ruolo del Medico di Medicina Generale
- b) Diagnosi specialistica neurologica
- c) Approfondimento diagnostico
- d) Evoluzione clinica e stadiazione della malattia di Parkinson
- e) Inquadramento diagnostico dei sintomi non motori

- a) Il sospetto diagnostico**
 - Ruolo del Medico di Medicina Generale**
- b) Diagnosi specialistica neurologica
- c) Approfondimento diagnostico
- d) Evoluzione clinica e stadiazione della malattia di Parkinson
- e) Inquadramento diagnostico dei sintomi non motori

Il sospetto diagnostico - Ruolo del Medico di Medicina Generale

- punto d'**ingresso** nel PDTA
- figura professionale **centrale** nel processo di diagnosi precoce
- sospetto diagnostico nei pazienti sintomatici
 - identificare la presenza dei **sintomi cardinali** della malattia
 - riconoscere alcuni **sintomi meno specifici** della fase iniziale
 - **sintomi non motori** associati alla fase prodromica ed iniziale
 - escludere la presenza di **situazioni iatrogene**
- indirizzarli ad una visita specialistica neurologica
 - segnalare in modo dettagliato le **comorbidità**
 - dati di **anamnesi familiare**

- a) Il sospetto diagnostico
 - Ruolo del Medico di Medicina Generale
- b) Diagnosi specialistica neurologica**
- c) Approfondimento diagnostico
- d) Evoluzione clinica e stadiazione della malattia di Parkinson
- e) Inquadramento diagnostico dei sintomi non motori

Diagnosi specialistica neurologica

- Raccolta anamnestica ed esame obiettivo neurologico – scala UPDRS
- Diagnosi secondo i criteri della United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank
- Diagnosi differenziale
- Diagnosi precoce ed avvio di un programma terapeutico
- Sorveglianza del decorso della malattia e della risposta terapeutica

Tabella 1: Criteri per la diagnosi di malattia di Parkinson della United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank**Fase 1 - Diagnosi di sindrome parkinsoniana**

Bradicinesia associata ad almeno uno dei seguenti sintomi

- Rigidità muscolare
- Tremore a riposo (4-6 Hz)
- Instabilità posturale non causata da disturbo visivo, vestibolare, cerebellare o propriocettivo

Fase 2 - Criteri di esclusione della malattia di Parkinson

- Ictus recidivanti con progressione graduale del deficit
- Ripetuti traumatismi cranici
- Assunzione di farmaci con effetti antidopaminergici (vedi tabella 2)
- Encefalite pregressa od in atto
- Più parenti affetti con il medesimo quadro clinico*
- Regression permanente dei sintomi parkinsoniani
- Assenza di risposta terapeutica a dosi elevate di levodopa (in assenza di chiaro quadro di malassorbimento)
- Sintomatologia stabilmente ed esclusivamente monolaterale dopo almeno tre anni di malattia
- Sintomi e segni clinici riferibili ad altre malattie con sindrome clinica parkinsoniana
- Paralisi Sopranucleare Progressiva (disturbo dell'oculomozione di tipo sopranucleare; disequilibrio precoce con cadute nel primo anno di malattia; deterioramento cognitivo precoce)
- Atrofia Multisistemica (segni cerebellari; precoce e severa disautonomia)
- Degenerazione Cortico-Basale (segni piramidali, precoce deterioramento cognitivo, aprassia lateralizzata)
- Demenza a Corpi di Lewy (deterioramento cognitivo precoce; allucinazioni visive)
- Esposizione nota a sostanze neurotossiche
- Neoplasia cerebrale
- Idrocefalo normoteso documentato da accertamenti neuroradiologici

**criterio non più preso in considerazione nei criteri della Movement Disorders Society*

Fase 3 - Criteri di supporto della diagnosi di malattia di Parkinson

- Insorgenza monolaterale dei sintomi
- Presenza di tremore a riposo
- Ottima risposta terapeutica alla levodopa
- Risposta alla levodopa mantenuta oltre 5 anni
- Insorgenza di discinesie indotte dalla assunzione di levodopa
- Progressione graduale dei sintomi parkinsoniani
- Asimmetria dei sintomi persistente, con coinvolgimento sempre maggiore del lato d'esordio
- Decorso di malattia superiore a 10 anni

The first essential criterion is parkinsonism, which is defined as bradykinesia, in combination with at least 1 of rest tremor or rigidity. Examination of all cardinal manifestations should be carried out as described in the MDS-Unified Parkinson Disease Rating Scale.¹⁰ Once parkinsonism has been diagnosed.

Diagnosis of **Clinically Established PD** requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. At least two supportive criteria, and
3. No red flags

Diagnosis of **Clinically Probable PD** requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. Presence of red flags counterbalanced by supportive criteria
If 1 red flag is present, there must also be at least 1 supportive criterion
3. If 2 red flags, at least 2 supportive criteria are needed
No more than 2 red flags are allowed for this category

Supportive criteria

(Check box if criteria met)

1. Clear and dramatic beneficial response to dopaminergic therapy. During initial treatment, patient returned to normal or near-normal level of function. In the absence of clear documentation of initial response a dramatic response can be classified as:
 - a) Marked improvement with dose increases or marked worsening with dose decreases. Mild changes do not qualify. Document this either objectively (>20% in UPDRS II with change in treatment), or subjectively (clearly-documented history of marked changes from a reliable patient or caregiver).
 - b) Unexplained and marked on/off fluctuations, which must have at some point included predictable end-of-dose wearing off.
2. Presence of levodopa-induced dyskinesia
3. Rest tremor of a limb, documented on clinical examination (in past, or on current examination)
4. The presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on MIBG scintigraphy

Absolute exclusion criteria: The presence of any of these features rules out PD.

1. Unequivocal cerebellar abnormalities, such as cerebellar gait, limb ataxia, or cerebellar oculomotor abnormalities (eg, sustained gaze evoked nystagmus, macro square wave jerks, hypometric saccades)
2. Downward vertical supranuclear gaze palsy, or selective slowing of downward vertical saccades
3. Diagnosis of probable behavioral variant frontotemporal dementia or primary progressive aphasia, defined according to consensus criteria²⁰ within the first 5 y of disease
4. Parkinsonian features restricted to the lower limbs for more than 3 y
5. Treatment with a dopamine receptor blocker or a dopamine-depleting agent in a dose and time-course consistent with drug-induced parkinsonism
6. Absence of observable response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease
7. Unequivocal cortical sensory loss (ie, graphesthesia, stereognosis with intact primary sensory modalities), clear limb ideomotor apraxia, or progressive aphasia
8. Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system
9. Documentation of an alternative condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms, or, the expert evaluating physician, based on the full diagnostic assessment feels that an alternative syndrome is more likely than PD

Red flags

1. Rapid progression of gait impairment requiring regular use of wheelchair within 5 y of onset
2. A complete absence of progression of motor symptoms or signs over 5 or more y unless stability is related to treatment
3. Early bulbar dysfunction: severe dysphasia or dysarthria (speech unrecognizable most of the time) or severe dysphagia (requiring soft food, NG tube, or gastrostomy feeding) within first 5 y
4. Respiratory respiratory dysfunction: either diurnal or nocturnal respiratory stridor or frequent respiratory signs
5. Severe autonomic failure in the first 5 y of disease. This can include:
 - a) Orthostatic hypotension²¹—orthostatic decrease of blood pressure within 3 min of standing by at least 30 mm Hg systolic or 15 mm Hg diastolic, in the absence of dehydration, medication, or other diseases that could plausibly explain autonomic dysfunction, or
 - b) Severe urinary retention or urinary incontinence in the first 5 y of disease (including long-standing or small amount stress incontinence in women, that is not simply functional incontinence. In men, urinary retention must not be attributable to prostate disease, and must be associated with erectile dysfunction)
6. Recurrent (>1y) falls because of impaired balance within 3 y of onset
7. Disproportionate anticholinergic (dyskinetic) or anticholinergic of hand or feet within the first 10 y
8. Absence of any of the common nonmotor features of disease despite 5 y disease duration. These include sleep dysfunction (sleep-maintenance insomnia, excessive daytime somnolence, symptoms of REM sleep behavior disorder), autonomic dysfunction (constipation, daytime urinary urgency, sympathetic orthostasis), hypomania, or psychiatric dysfunction (depression, anxiety, or hallucinations)
9. Otherwise-unexplained pyramidal tract signs, defined as pyramidal weakness or clear pathologic hyporeflexia (including mild reflex asymmetry and isolated extensor plantar response)
10. Bilateral symmetric parkinsonism. The patient or caregiver reports bilateral symptom onset with no side predominance, and no side predominance is observed on objective examination

Criteria Application:

1. Does the patient have parkinsonism, as defined by the MDS criteria? Yes No
If no, neither probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. If yes:
2. Are any absolute exclusion criteria present? Yes No
If "yes," neither probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. If no:
3. Number of red flags present: ____
4. Number of supportive criteria present: ____ Yes No
5. Are there at least 2 supportive criteria and no red flags? Yes No
If yes, patient meets criteria for clinically established PD. If no:
6. Are there more than 2 red flags? Yes No
If "yes," probable PD cannot be diagnosed. If no:
7. Is the number of red flags equal to, or less than, the number of supportive criteria? Yes No
If yes, patient meets criteria for probable PD

“MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD Executive Summary/Completion Form” (2015)

The first essential criterion is parkinsonism, which is defined as bradykinesia, in combination with at least 1 of rest tremor or rigidity.

Diagnosis of **Clinically Established PD** requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. At least two supportive criteria, and
3. No red flags

Diagnosis of **Clinically Probable PD** requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. Presence of red flags counterbalanced by supportive criteria

If 1 red flag is present, there must also be at least 1 supportive criterion

If 2 red flags, at least 2 supportive criteria are needed

No more than 2 red flags are allowed for this category

Supportive criteria

4. The presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on MIBG scintigraphy

Absolute exclusion criteria

Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system

Red flags

Severe autonomic failure in the first 5 years of disease.

TABLE 1. MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD—Executive Summary/Completion Form

The first essential criterion is parkinsonism, which is defined as bradykinesia, in combination with at least 1 of rest tremor or rigidity. Examination of all cardinal manifestations should be carried out as described in the MDS-Unified Parkinson Disease Rating Scale.²⁰ Once parkinsonism has been diagnosed.

Diagnosis of Clinically Established PD requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. At least two supportive criteria, and
3. No red flags

Diagnosis of Clinically Probable PD requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. Presence of red flags counterbalanced by supportive criteria
 - If 1 red flag is present, there must also be at least 1 supportive criterion
 - If 2 red flags, at least 2 supportive criteria are needed
 - No more than 2 red flags are allowed for this category

Supportive criteria
(Check box if criteria met)

1. Clear and dramatic beneficial response to dopaminergic therapy. During initial treatment, patient returned to normal or near-normal level of function. In the absence of clear documentation of initial response a dramatic response can be classified as:
- a) Marked improvement with dose increases or marked worsening with dose decreases. Mild changes do not qualify. Document this either objectively (>20% in UPDRS II with change in treatment; or subjectively clearly-documented history of marked changes from a reliable patient or caregiver).
 - b) Uniquely and markedly on/off fluctuations, which must have at some point included predictable end-of-dose wearing off.

2. Presence of levodopa-induced dyskinesia
3. Rest tremor of a limb, documented on clinical examination (in past, or on current examination)
4. The presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on MIBG scintigraphy

Absolute exclusion criteria: The presence of any of these features rules out PD.

1. Unrequital cerebellar abnormalities, such as cerebellar gait, limb ataxia, or cerebellar oculomotor abnormalities (eg, sustained gaze evoked nystagmus, macro square wave jerks, hypometric saccades)
2. Downward vertical supranuclear gaze palsy, or selective slowing of downward vertical saccades
3. Diagnosis of probable behavioral variant frontotemporal dementia or primary progressive aphasia, defined according to consensus criteria²¹ within the first 5 y of disease
4. Parkinsonian features restricted to the lower limbs for more than 3 y
5. Treatment with a dopamine receptor blocker or a dopamine-depleting agent in a dose and time-course consistent with drug-induced parkinsonism
6. Absence of observable response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease
7. Unrequital cortical sensory loss (ie, graphesthesia, stereognosis with intact primary sensory modalities), clear limb ideomotor apraxia, or progressive aphasia
8. Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system
9. Documentation of an alternative condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms, or, the expert evaluating physician, based on the full diagnostic assessment feels that an alternative syndrome is more likely than PD

Red flags

1. Rapid progression of gait impairment requiring regular use of wheelchair within 5 y of onset
2. A complete absence of progression of motor symptoms or signs over 5 or more y unless stability is related to treatment
3. Early bulbar dysfunction: severe dysphasia or dysarthria (speech unrecognizable most of the time) or severe dysphagia (requiring soft food, NG tube, or gastrostomy feeding) within first 5 y
4. Respiratory respiratory dysfunction: either diurnal or nocturnal respiratory stridor or frequent respiratory signs
5. Severe autonomic failure in the first 5 y of disease. This can include:
 - a) Orthostatic hypotension²²—orthostatic decrease of blood pressure within 3 min of standing by at least 30 mm Hg systolic or 15 mm Hg diastolic, in the absence of dehydration, medication, or other diseases that could plausibly explain autonomic dysfunction, or
 - b) Severe urinary retention or urinary incontinence in the first 5 y of disease (including long-standing or small amount stress incontinence in women, that is not simply functional incontinence. In men, urinary retention must not be attributable to prostate disease, and must be associated with erectile dysfunction)
6. Recurrent (>1y) falls because of impaired balance within 3 y of onset
7. Disproportionate anticholinergic (dystonic) or contracture of hand or feet within the first 10 y
8. Absence of any of the common nonmotor features of disease despite 5 y disease duration. These include sleep dysfunction (sleep-maintenance insomnia, excessive daytime somnolence, symptoms of REM sleep behavior disorder), autonomic dysfunction (constipation, daytime urinary, sympathetic orthostasis), hypomania, or psychiatric dysfunction (depression, anxiety, or hallucinations)
9. Otherwise-unexplained pyramidal tract signs, defined as pyramidal weakness or clear pathologic hyperreflexia (including mild reflex asymmetry and isolated extensor plantar response)
10. Bilateral symmetric parkinsonism. The patient or caregiver reports bilateral symptom onset with no side predominance, and no side predominance is observed on objective examination

Criteria Application:

1. Does the patient have parkinsonism, as defined by the MDS criteria? Yes No
 If no, neither probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. If yes:
2. Are any absolute exclusion criteria present? Yes No
 If "yes," neither probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. If no:
3. Number of red flags present ____
4. Number of supportive criteria present ____
5. Are there at least 2 supportive criteria and no red flags? Yes No
 If yes, patient meets criteria for clinically established PD. If no:
6. Are there more than 2 red flags? Yes No
 If "yes," probable PD cannot be diagnosed. If no:
7. Is the number of red flags equal to, or less than, the number of supportive criteria? Yes No
 If yes, patient meets criteria for probable PD

“MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD Executive Summary/Completion Form” (2015)

Revisioni possibili

- Sottotipi della malattia
- Categorie «genetiche»
- Fase preclinica/prodromica

- a) Il sospetto diagnostico
 - Ruolo del Medico di Medicina Generale
- b) Diagnosi specialistica neurologica
- c) Approfondimento diagnostico**
- d) Evoluzione clinica e stadiazione della malattia di Parkinson
- e) Inquadramento diagnostico dei sintomi non motori

Approfondimento diagnostico

- Accertamenti
 - Accertamenti neuroradiologici
 - Indagini di Medicina Nucleare
 - Ecografia del parenchima cerebrale
 - Indagini genetiche
 - Test Vegetativi
 - Valutazione neuropsicologica

Tabella 4. Diagnostica per immagini nella malattia di Parkinson

	<i>Descrizione</i>	<i>Indicazioni</i>
Risonanza Magnetica	La RM dell'encefalo è di solito normale nella MP. Vengono descritti in alcuni casi di MP assottigliamenti della pars compacta della Substantia Nigra mesencefalica nelle sequenze T2 pesate. Il suo impiego consente di escludere sindromi parkinsoniane secondarie a patologie cerebrali (vasculopatie cerebrali, idrocefalo normoteso, traumi cranici, neoplasie). E' possibile riscontro di reperti suggestivi per parkinsonismi degenerativi atipici, soprattutto se la RM è eseguita in campo magnetico di 1.5 Tesla o superiore.	Non è indicata per la diagnosi di MP. È consigliata per escludere altre patologie cerebrali.
Tomografia Computerizzata	La TC dell'encefalo non documenta reperti specifici nella MP. Consente di escludere sindromi parkinsoniane secondarie a patologie cerebrali (vasculopatie cerebrali, idrocefalo normoteso, traumi cranici, neoplasie), dove non sia possibile l'esecuzione della RM.	In alternativa alla RM dell'encefalo, qualora questa sia controindicata.
Ecografia del parenchima cerebrale	Valutazione di aree iperecogene sul piano mesencefalico (substantia nigra - SN) ed eventualmente sul piano diencefalico (nuclei lenticolari - NL). L'iperecogenicità della SN, definita come incremento di ampiezza dell'area di alterata ecogenicità (>0.20cm ²) è utilizzata per discriminare la MP idiopatica dai parkinsonismi con sensibilità oscilla tra 60-90% e la specificità tra 82-83%.	Non è indicata per la diagnosi di MP. È di supporto diagnostico in casi selezionati.
SPECT DaT-Scan (Ioflupano)	Consente la valutazione presinaptica D1 recettoriale: è utilizzato un marcatore del trasportatore sinaptico della dopamina il quale si riduce in seguito alla degenerazione della via nigrostriatale. L'esame è utile per la diagnosi differenziale con il tremore essenziale, col parkinsonismo vascolare (sebbene l'esame possa essere alterato in caso di lesioni ischemiche dei nuclei della base), col parkinsonismo iatrogeno e per la diagnosi di disturbi del movimento su base psicogena. La SPECT DaTSCAN non è in grado di distinguere la MP idiopatica dai parkinsonismi degenerativi atipici (il pattern di alterazione del marcatore del DaT è sovrapponibile nelle due condizioni).	Si tratta dell'unica indagine strumentale con l'indicazione ministeriale per la diagnosi di MP. L'indagine è costosa e deve essere utilizzata solo nei casi in cui la diagnosi di MP è dubbia oppure quando è necessaria una diagnosi differenziale con un supporto diagnostico di tipo strumentale.
Scintigrafia Miocardica con MIBG (Metaiodobenzilguanidina)	Procedura utilizzata per la valutazione dell'innervazione ortosimpatica del miocardio. Nei pazienti affetti da MP si verifica una riduzione della captazione del marcatore (MIBG) a livello del miocardio (degenerazione post-gangliare), mentre nei parkinsonismi degenerativi atipici la captazione risulta essere integra (degenerazione pre-gangliare). La procedura può dare falsi negativi in casi di MP in fase iniziale e dei falsi positivi in pazienti con Atrofia Multisistemica.	L'indicazione è limitata a casi selezionati di difficile diagnosi differenziale con parkinsonismi atipici.
SPECT di perfusione (99mTc-ECD)	È utile nella valutazione del flusso ematico cerebrale in relazione alle aree di alterato metabolismo, per cui può essere anche indicatore di attività cellulare. E' un esame normale nella MP mentre può rilevare ipoafflusso a livello dei gangli della base nei parkinsonismi degenerativi atipici.	Non è indicato nella diagnosi di MP.
PET- FDG	Rileva il consumo di glucosio nelle diverse aree cerebrali. Può essere utilizzata nella diagnosi differenziale tra MP e parkinsonismi degenerativi atipici o secondari, in quanto nella MP non si rilevano alterazioni significative nei nuclei della base, mentre in altre sindromi parkinsoniane il consumo di glucosio può essere ridotto (ipometabolismo).	Non ha particolari indicazioni nella diagnosi di MP idiopatica. Visto il costo della metodica, essa va limitata a casi selezionati od a protocolli di studio.
PET- F Dopa	È una metodica in grado di fornire informazioni sull'integrità della via nigrostriatale ma, tuttavia, di scarsa utilità diagnostica poiché i dati ottenuti con tale metodica dipendono anche dalla fase di malattia e dalla terapia praticata.	Non fornisce indicazioni ulteriori rispetto alla Spect DaT-Scan. Visto anche il costo della metodica, essa va limitata a casi selezionati.

Indagini genetiche

non è raccomandato l'uso routinario nella pratica clinica dei test genetici per l'inquadramento diagnostico della MP.

È opportuno ricercare mutazioni sui principali geni legati alla MP nei soggetti con una maggior probabilità di avere una mutazione patogena, in particolare:

- **soggetti con esordio giovanile dei sintomi motori (entro i 40 anni);**
- **storia familiare molto indicativa di un ruolo della genetica.**

L'esecuzione e restituzione del risultato è opportuno venga offerto all'interno di una consulenza genetica in centri specializzati

L'identificazione delle forme genetiche può essere utile per:

- **valutare il rischio di ricorrenza della malattia nella famiglia;**
- **maggiore accuratezza nella prognosi**
- **identificare soggetti/famiglie con rischio di sviluppare la malattia.**
- **target terapeutici per terapie neuroprotettive attualmente in fase di sperimentazione**

Tabella 5. Indagini genetiche nella malattia di Parkinson

<i>Gene</i>	<i>Ereditarietà</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Caratteristiche cliniche</i>
Parkina (PARK2)	Recessiva	10% EOPD	Esordio prima dei 40 anni, progressione lenta e buona risposta alla Levodopa; scarsa tendenza alla demenza e a disturbi disautonomici; spesso non associata a sinucleinopatia nel SNC.
Pink1 (PARK6)	Recessiva	1-5% EOPD	Esordio giovanile, ma anche dopo i 40 anni; andamento lento e buona risposta levodopa;
DJ-1 (PARK7)	Recessiva	<1% EOPD	Esordio giovanile; mancano dati sulla correlazione clinica.
LRRK2 (PARK8)	Dominante	1-2% di tutti i casi; >5% in casi familiari.	Esordio a qualsiasi età; indistinguibile da MP idiopatica (forse lieve minor tendenza al decadimento cognitivo da confermare); in circa il 50% dei casi assenza di sinucleinopatia.
SNCA-alfasinucleina (PARK1)	Dominante	1-2% Familiare	Esordio precoce, ma non necessariamente giovanile; progressione rapida, forte tendenza alla demenza e a disturbi disautonomici; Può dare Demenza da Lewy Body; sempre associata a sinucleinopatia.
GBA	Dominante (fattore di rischio)	10% di tutti i MdP	Esordio a qualsiasi età; progressione più rapida, maggior tendenza alla demenza e disturbi disautonomici, può dare Demenza da Lewy Body; sempre associata a sinucleinopatia.

- a) Il sospetto diagnostico
 - Ruolo del Medico di Medicina Generale
- b) Diagnosi specialistica neurologica
- c) Approfondimento diagnostico
- d) Evoluzione clinica e stadiazione della malattia di Parkinson**
- e) Inquadramento diagnostico dei sintomi non motori

Evoluzione clinica e stadiazione della malattia di Parkinson

- **Fase prodromica:** stadio di malattia che precede l'insorgenza dei sintomi motori
- **Fase iniziale:** comprende il periodo tra l'esordio dei sintomi motori fino alla comparsa delle fluttuazioni motorie
- **Fase intermedia:** dalla comparsa delle iniziali-lievi-prevedibili fluttuazioni motorie fino alla fase avanzata
- **Fase avanzata:** in questa fase la risposta terapeutica ai farmaci antiparkinsoniani non consente di ottenere un adeguato compenso funzionale del quadro clinico. I pazienti in tale fase possono manifestare gravi complicanze motorie (fenomeni on-off, discinesie) e non motorie. In questa fase possono anche comparire disturbi cognitivi, psichici e disautonomici.

Stadiazione: la scala di Hoehn e Yahr, è comunemente utilizzata per definire la progressione della MP.

Tabella 6. Criteri per definizione di Malattia di Parkinson Avanzata (Luquin et al, 2017)

- Un solo sintomo definitivo è sufficiente per identificare la fase avanzata di malattia, un sintomo probabile identifica il livello di probabilità ed un sintomo possibile identifica il livello di possibilità
- L'associazione di due sintomi probabili, di aree diverse corrispondono ad un sintomo definitivo
- L'associazione di un sintomo possibile di area motoria o non motoria correlati alla malattia con un sintomo possibile di aree cognitive e neuropsichiatrica corrispondono ad un sintomo probabile

<i>Sintomi (livello di rilevanza)</i>	<i>Caratteristiche generali</i>	<i>Disabilità</i>	<i>Sintomi motori correlati alla terapia</i>	<i>Sintomi motori correlati alla malattia</i>	<i>Sintomi non motori correlati alla malattia</i>	<i>Sintomi cognitivi e neuropsichiatrici</i>
Definitivi		necessita di aiuto per le ADL	fasi off > 25% con limitazioni, ma non aiuto per le ADL	disfagia grave cadute ricorrenti		demenza
Probabili	durata di malattia (circa 10 anni)	limitazioni, ma non aiuto per le ADL	disabilità da discinesie con fasi on > 25%	disfagia moderata freezing della marcia disartria grave o moderata		allucinazioni senza consapevolezza
Possibili				instabilità posturale disturbi di equilibrio	disautonomia sintomatica (ipotensione ortostatica) eccessiva sonnolenza diurna	apatia grave o moderata allucinazioni con consapevolezza sintomi psicotici deterioramento cognitivo di grado lieve

- a) Il sospetto diagnostico
 - Ruolo del Medico di Medicina Generale
- b) Diagnosi specialistica neurologica
- c) Approfondimento diagnostico
- d) Evoluzione clinica e stadiazione della malattia di Parkinson
- e) Inquadramento diagnostico dei sintomi non motori**

Tabella 3. Sintomi non motori della fase prodromica ed iniziale della malattia di Parkinson

Sintomi Neuropsichiatrici	<ul style="list-style-type: none">- Ansia, depressione- Apatia- Anedonia- Deficit attentivi
Disturbi del sonno	<ul style="list-style-type: none">- Sindrome delle gambe senza riposo e movimenti periodici degli arti inf.- Disturbi comportamentali in sonno REM- Insonnia
Sintomi gastrointestinali	<ul style="list-style-type: none">- Stipsi
Sintomi sensoriali	<ul style="list-style-type: none">- Iposmia
Sintomi disautonomici	<ul style="list-style-type: none">- Ipersudorazione- Scialorrea
Altri sintomi	<ul style="list-style-type: none">- Dolore della spalla- Fatica- Seborrea

Tabella 7. Sintomi non motori della malattia di Parkinson

		<i>Responsivi alla terapia dopaminergica</i>	<i>Esacerbati da terapia dopaminergica</i>	<i>Accertamenti diagnostici eventuali</i>
Sintomi Neuropsichiatrici	Ansia, depressione			Scala di Hamilton, BDI
	Deficit attentivi e disturbo disesecutivo	●		Val. neuropsicologica
	Deterioramento cognitivo	●		
	Allucinazioni, psicosi		●	Consulto psichiatrico
Disturbo del controllo degli impulsi		●		
Disturbi del sonno	Sindrome delle gambe senza riposo e PLMS	●		Polisonnografia
	Disturbi comportamentali in sonno REM		●	Polisonnografia
	Insonnia		●	Scala di Epworth (ESS)
	Eccessiva sonnolenza diurna			
	Episodi confusionali notturni			
Sintomi gastrointestinali	Stipsi		●	
	Nausea, Dispepsia		●	
	Acalasia			
Disfagia e aspetti nutrizionali	Disfagia,			Valutazione foniatrica
	Iporessia, malnutrizione, disidratazione			Valutazione dietologica

Tabella 7. Sintomi non motori della malattia di Parkinson

		<i>Responsivi alla terapia dopaminergica</i>	<i>Esacerbati da terapia dopaminergica</i>	<i>Accertamenti diagnostici eventuali</i>
Sintomi sensoriali	Iposmia			
Sintomi disautonomici	Ipersudorazione			Test vegetativi Holter pressorio
	Scialorrea			
	Ipotensione ortostatica e postprandiale		●	
	Ipertensione clinostatica			
	Disturbi sessuali			
Disturbi urinari	Urgenza minzionale, Nicturia, Incontinenza	Pollachiuria,		Valutazione urologica
Altri sintomi	Dolore			
	Disfonia e/o disartria		●	Valutazione foniiatrica/logopedica
	Fatica			
	Edemi periferici			
	Diplopia, Xeroftalmia		●	
Sintomi non motori correlati con le fluttuazioni della fase avanzata della MP	Dolore, sensazione di stordimento e torpore, sonnolenza, ansia, attacchi di panico, depressione, allucinazioni, psicosi, iperventilazione o ipoventilazione, iperidrosi, modificazioni della temperatura corporea, acatisia, aerofagia, disfagia, stipsi, anismo, difficoltà di svuotamento vescicale, alterazioni pressorie			

Tabella 7. Sintomi non motori della malattia di Parkinson

	<i>Funzioni Cognitive</i>	<i>Test</i>
Valutazione Neuropsicologica	Screening funzioni cognitive	MMSE/MOCA/ MMPI-2/PANDA
	Memoria	Breve racconto/Digit span Forward/Digit span Backward/Test di Corsi
	Funzioni esecutive	FAB/Coloured Progressive Matrices 36/Trial Making Test B/Street completion test/Torre di Londra/Modified Wisconsin Card Sorting Test
	Attenzione	Matrici attentive/Test di Stroop/Digit symbol modalities
	Abilità visuo-spaziali	Benton visual retention Test/Copia di disegni/Figura complessa di Rey

«In considerazione della ridotta consapevolezza dei pazienti rispetto ai sintomi non motori è importante che lo specialista di riferimento, nell'ambito dell'attività di monitoraggio dell'andamento della malattia, li riconosca e predisponga un trattamento appropriato, spesso determinante nel prevenire ulteriori complicanze o necessità di interventi urgenti e ricovero».

*«In considerazione della ridotta consapevolezza dei pazienti rispetto ai sintomi non motori è importante che lo specialista di riferimento, nell'ambito dell'attività di monitoraggio dell'andamento della malattia, li riconosca e predisponga un **trattamento appropriato**, spesso determinante nel prevenire ulteriori complicanze o necessità di interventi urgenti e ricovero».*

*«In considerazione della ridotta consapevolezza dei pazienti rispetto ai sintomi non motori è importante che lo specialista di riferimento, nell'ambito dell'attività di monitoraggio dell'andamento della malattia, li riconosca e predisponga un trattamento appropriato, spesso determinante nel **prevenire ulteriori complicanze o necessità di interventi urgenti e ricovero**».*



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

Malattia di Parkinson

Terapia medica della fase iniziale

Terapia medica della fase iniziale

La gestione della terapia si basa sulla **valutazione clinica complessiva** del paziente da parte del neurologo e deve considerare non solo la disabilità clinica, ma le necessità del singolo soggetto in relazione all'età, all'attività lavorativa ed al contesto sociale, sempre considerando l'efficacia e la sicurezza del singolo agente farmacologico e lo stadio della malattia

La terapia deve essere **il più possibile personalizzata** e che si modifica nella storia naturale di malattia in fase precoce, intermedia ed avanzata in base alle caratteristiche del paziente (età, richiesta funzionale, quadro clinico, sintomi motori e non motori, qualità di vita e comorbidità)

FARMACI DI PRIMA LINEA BENEFICI E POTENZIALI EFFETTI COLLATERALI

	Levodopa	Dopaminoagonisti	Inibitori MAO-B
Sintomi motori	Miglioramento rilevante	Miglioramento minore	Miglioramento minore
Attività della vita quotidiana	Miglioramento rilevante	Miglioramento minore	Miglioramento minore
Complicanze motorie	Più complicanze	Meno complicanze	Meno complicanze
Eventi avversi *	Meno eventi avversi	Più eventi avversi	Meno eventi avversi

**Sonnolenza eccessiva, allucinazioni, disordine del controllo degli impulsi*

TERAPIA INIZIALE - PRINCIPI GENERALI:

- **TERAPIA PERSONALIZZATA** - età del paziente, richiesta funzionale e quadro clinico.
- **UTILIZZO PRECOCE DELLA TERAPIA DOPAMINERGICA** - effetti positivi a lungo termine sulla progressione di malattia (meccanismi di compenso e di plasticità cerebrale)
- **AVVIO TRATTAMENTO**
 - IMAO-B o dopaminoagonista a basse dosi nel paziente con sintomi lievi e con meno di 70 anni di età
 - Levodopa nel paziente con più di 70-75 anni o con sintomi motori che influenzano la qualità della vita
- **DOSI MINIME EFFICACI DI LEVODOPA**
- **MONITORAGGIO DEGLI EFFETTI COLLATERALI E DELLA COMPARSA DI COMPLICANZE MOTORIE**

- SPECIFICITA' DEGLI AMBULATORI SPECIALISTICI PER I DISORDINI DEL MOVIMENTO
 - Diagnosi precoce
 - Diagnosi differenziale
 - Monitoraggio decorso
 - Sorveglianza effetti collaterali

- SPECIFICITA' DEGLI AMBULATORI SPECIALISTICI PER I DISORDINI DEL MOVIMENTO

- INDICAZIONI ALL'INVIO ALLO SPECIALISTA:
 - *PER VISITE PERIODICHE*
 - *PER COMPLICANZE NEUROLOGICHE E NON, DA CORRELARE ALLA PATOLOGIA NEUROLOGICA*
 - movimenti involontari invalidanti
 - distonie invalidanti o dolorose
 - gravi fluttuazioni motorie
 - alterazioni dell'equilibrio con frequenti cadute
 - disfagia e dispnea
 - disturbi psichici acuti
 - sintomi vegetativi (sincope da ipotensione, stipsi grave, ecc.)

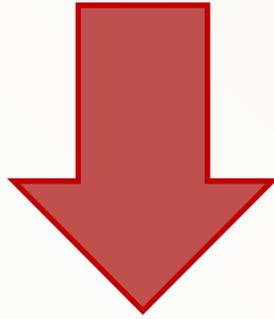
- SPECIFICITA' DEGLI AMBULATORI SPECIALISTICI PER I DISORDINI DEL MOVIMENTO
- INDICAZIONI ALL'INVIO ALLO SPECIALISTA:
 - *PER VISITE PERIODICHE*
 - *PER COMPLICANZE NEUROLOGICHE E NON, DA CORRELARE ALLA PATOLOGIA NEUROLOGICA*
- INDICAZIONI PER INVIO IN DEA PER URGENZE
 - *NEUROLOGICHE*
 - *NON NEUROLOGICHE*

- blocco acinetico grave
- gravi discinesie che interferiscono con lo svolgimento delle attività quotidiane e con l'alimentazione

- occlusione intestinale
- stridore laringeo con sintomi di soffocamento
- ritenzione urinaria acuta

FARMACI ADIUVANTI BENEFICI E POTENZIALI EFFETTI COLLATERALI

	Dopamino agonisti	Inibitori MAO-B	Inibitori COMT	Amantadina
Sintomi motori	miglioramento	miglioramento	miglioramento	Nessuna evidenza
Attività della vita quotidiana	miglioramento	miglioramento	miglioramento	Nessuna evidenza
Wearing off Off da fine dose Periodi off	Riduzione rilevante	riduzione	Riduzione	Nessuna evidenza
Eventi avversi	Rischio Intermedio di eventi avversi	Meno eventi avversi	Più eventi avversi	Nessuna evidenza
Allucinazioni	Rischio maggiore	Rischio minore	Rischio minore	Nessuna evidenza



FASE INTERMEDIA

FASE AVANZATA