

Disturbi neurodegenerativi del movimento

La malattia di Parkinson

I disturbi ipocinetici sono caratterizzati da una riduzione dei movimenti:

- bradicinesia un rallentamento dei movimenti, un impoverimento dei movimenti
- rigidità muscolare
- tremori a riposo
- i disturbi dell'andatura

Al contrario tra i disturbi ipercinetici i sintomi principali sono:

- movimenti involontari e quindi il patologico eccesso di movimento
- movimenti volontari, quindi discinesia o fenomeni distonici

Per quanto riguarda i disturbi ipocinetici distinguiamo oltre alla malattia di Parkinson altre patologie come:

- la demenza con corpi di Lewy
- la paralisi sopranucleare progressiva
- l'atrofia multisistemica
- la degenerazione corticobasale

Queste patologie condividono come alterazione principale una disfunzione dei circuiti che connettono la corteccia prefrontale con i gangli della base. Il loop motorio connette la corteccia motoria con i gangli della base il talamo e poi infine di nuovo con la corteccia.

Sappiamo che esistono però diversi circuiti paralleli che connettono aree diverse della corteccia prefrontale con i gangli della base, e svolgono funzioni differenti.

La malattia di Parkinson è una patologia estremamente frequente, la cui prevalenza aumenta nella popolazione all'aumentare dell'età.

L'esordio in genere è intorno ai sessant'anni, ma l'età può essere molto variabile, dai 40 fino all'età più avanzata e le forme giovanili in genere vengono indicate quelle che esordiscono al di sotto dei 40-45 anni. Il rapporto tra maschi e femmine vede una prevalenza nel sesso maschile e distinguiamo fra forme idiopatiche, sono di sicuro la maggior parte, e forme genetiche – la prevalenza delle forme genetiche aumenta soprattutto nei pazienti con un esordio giovanile.

Le caratteristiche motorie tipiche della malattia di Parkinson:

- il tremore che può essere un tremore delle mani, degli arti ma anche dell'arto inferiore e tipicamente un tremore a riposo
- la rigidità si manifesta con, ad esempio un'ipopendolarismo degli arti superiori durante la marcia o con la tendenza a fare passi corti trascinando i piedi
- si può manifestare anche con alterazioni della postura, ad esempio quindi con il tronco piegato in avanti e con disturbi della deambulazione e dell'equilibrio
- a livello della muscolatura facciale, la ridotta motilità, di impoverimento dei movimenti si manifesta come una iponimia

L'effetto della perdita dei neuroni dopaminergici si riflette nel funzionamento dei circuiti che connettono la corteccia prefrontale con i gangli della base.

L'alterazione neuropatologica principale è caratterizzata dall'accumulo di una proteina che è l'Alfasinucleina (corpi di Lewi) questa può formare degli aggregati che vengono definiti corpi di Lewi.

La distribuzione di queste alterazioni segue nella malattia di Parkinson un andamento tipico:

- inizia infatti la deposizione a livello del tronco encefalico, in particolare a livello di alcuni nuclei del tronco encefalico
- in seguito diffonde seguendo una diffusione rostrale
- va ad interessare le strutture del mesencefalo ed infine le strutture della corteccia

È importante avere in mente questa precisa distribuzione delle alterazioni patologiche poiché ad essa corrisponde una progressione più o meno tipica dei sintomi motori e non motori nella malattia.

Con il progredire della malattia questi disturbi tendono a diventare bilaterali, possono comparire inoltre nelle fasi intermedie una serie di complicazioni dovute a un ridotto effetto della terapia e da un progredire dell'alterazioni patologiche, quindi avremo fluttuazione della risposta motoria, possibilità di risposte motorie anomale come le dis-cinesie e infine, nelle fasi più avanzate i sintomi tenderanno ad interessare la muscolatura assiale, riflettendosi quindi in posture anomale, disturbi della deambulazione, cadute ed infine un sintomo molto importante nella fase tardiva che può essere causa di exitus in questi pazienti e la disfagia (difficoltà nella deglutizione).

Abbiamo una ricchissima varietà di sintomi non motori: alterazioni del sonno, in particolare il disturbo del sonno REM, ma sintomi dell'umore come depressione, ansia, anche sintomi più particolari, ad esempio la stipsi o la iposmia (o anosmia, cioè perdita dell'olfatto).

Tutti questi sintomi possono manifestarsi nelle fasi prodromica, ovvero ben prima, molti anni prima della comparsa dei sintomi motori che sono il momento in cui in genere viene posta la diagnosi.

I sintomi motori, quindi tendono a decorrere in maniera poco evidente, e vedete però che nel corso della malattia già nelle prime fasi possono essere molti i sintomi non motori: i disturbi del sonno, i disturbi come la fatica, la presenza di apatia, dolore, abbiamo anche disturbi cognitivi – **a una quota di pazienti infatti può essere diagnosticato declino cognitivo lieve e che può assumere nel decorso della malattia il quadro di una vera e propria demenza.**

Vedete però che i sintomi sono molti, comprendono anche i sintomi vegetativi, come la ipotensione ortostatica, disturbi urinari e alterazioni comportamentali come allucinazioni e psicosi.

Per la diagnosi della malattia di Parkinson i criteri sono principalmente clinici, ci si basa quindi sulla presentazione dei sintomi, quindi con un parkinsonismo asimmetrico e un criterio in genere utilizzato è la spiccata risposta farmacologica dei sintomi.

Per la diagnosi differenziale soprattutto serviranno alcuni esami, questi possono comprendere:

- la risonanza magnetica, ad esempio per escludere importanti comorbilità, ad esempio un grosso carico di lesioni vascolari o altri quadri
- in altri casi possiamo invece utilizzare esami funzionali come la SPECT o la PET per studiare il sistema dopaminergico
- il ruolo della neuropsicologia vedrete sarà soprattutto in fase di diagnosi un ruolo di esclusione, ovvero dovremmo identificare le condizioni e i sintomi che possono far venire il dubbio di una diagnosi diversa dalla malattia di Parkinson

Infine, un accenno alla terapia farmacologica. Questa ha rivoluzionato la storia della malattia di Parkinson ed è principalmente una terapia basata sulla Levodopa o sui farmaci

dopaminoagonisti che hanno lo scopo e la funzione di ripristinare di ripristinare il deficit, quindi principale in questi pazienti.

Questa terapia, che ha un'efficacia notevole in pazienti con malattia di Parkinson, può in alcuni casi associarsi soprattutto con il progredire della malattia ha una minore efficacia e alla presenza di effetti collaterali. Per questi pazienti quindi le armi a disposizione possono essere varie e in genere si può far ricorso alle cosiddette terapie avanzate, ad esempio terapie con infusione, in cui il farmaco, per esempio la apomorfina e la duodopa viene rilasciato in maniera continua per superare la pulsatilità delle diverse dosi giornaliere, e infine un trattamento molto importante è la possibilità di trattare i sintomi motori del Parkinson con la stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation – DBS).

Sintomi non motori e cognitivi

La presenza di sintomi cognitivi non è un elemento preponderante al momento della diagnosi nella malattia di Parkinson, anzi la presenza di sintomi cognitivi evidenti può essere un campanello d'allarme che deve farci pensare ad una diagnosi diversa, ad esempio quella di un parkinsonismo atipico.

È importante che la valutazione completa comprenda:

- l'umore, i disturbi del comportamento
- gli aspetti cognitivi

Ansia e depressione sono dei sintomi estremamente frequenti nella malattia di Parkinson, presenti in tutte le fasi di malattia e addirittura sono importantissimi i sintomi prodromici.

L'ansia

- ha una prevalenza elevata, soprattutto nei pazienti con sesso femminile, con giovane età ed ha un'associazione con caratteristiche cliniche come le fluttuazioni motorie
- l'ansia è frequentemente associata a depressione, a disturbi del sonno e ha un impatto negativo con la qualità della vita

- deve essere valutata, infine con delle scale sensibili e specifiche, come quelle mostrate: Hospital anxiety rating scale Hamilton anxiety scale, Parkinson anxiety scale

Depressione

- frequentemente associata all'ansia, anche questa è associata al sesso femminile, è importante inoltre valutare la presenza di familiarità, si associa alla disabilità e alle altre comorbidità
- si associa anche all'apatia, e alla presenza di sintomi cognitivi
- esistono delle scale più adatte per i pazienti con malattia di Parkinson: Back Depression Inventory, Montgomery-Asberg Depression rating scale

Per quanto riguarda la patogenesi dell'ansia e della depressione, la loro estrema frequenza e addirittura la loro presenza nelle fasi prodromiche, ha fatto pensare, quindi che rappresentino un vero e proprio epifenomeno della patologia.

Lapatia

L'apatia ha:

- una presenza variabile e questo dipende molto anche dal tipo di pazienti che valutiamo, pensiamo se lo screening avviene fra pazienti della popolazione generale o pazienti più gravi istituzionalizzati. Può essere presente in tutte le fasi della malattia ma sono importanti gli strumenti con cui viene valutata
- una frequente associazione con i sintomi cognitivi e soprattutto con i sintomi esecutivi ancora più della depressione e dell'ansia
- va ricercata con attenzione con delle scale adeguate, poiché la presenza di apatia può essere un campanello d'allarme per lo sviluppo dei sintomi cognitivi
- essa è stata associata in particolare alla disfunzione dei circuiti fronto-sottocorticali, in particolare quelli che regolano la motivazione ma anche gli aspetti cognitivi ed emozionali, emotivi dell'apatia

Un aspetto comportamentale rilevante nei pazienti con malattia di Parkinson è il cosiddetto disturbo da controllo degli impulsi – i pazienti possono spesso manifestare dei comportamenti eccessivi, ripetitivi che in alcuni casi possono andare a formare un vero e

proprio disturbo del comportamento che interferisce con la qualità e con la vita del paziente.

Le forme più frequenti nei pazienti con malattie di Parkinson sono:

- il gioco d'azzardo, l'acquisto compulsivo
- disturbi dell'alimentazione e della sfera sessuale.
- abuso dei farmaci per la malattia di Parkinson
- La prevalenza è molto variabile ed è importante in genere il modo con cui viene valutata, esistono dei questionari validati che permettono di identificare precocemente questi comportamenti nei pazienti

Per quanto riguarda la patogenesi di questi disturbi, sono stati evidenziati diversi fattori di rischio:

- un esordio precoce, come la familiarità, il sesso maschile, la presenza di disturbi d'ansia
- un aspetto fondamentale sono i farmaci e in particolare i farmaci dopaminoagonisti che hanno fatto in qualche maniera esplodere questo problema
- è stata evidenziata una disfunzione esecutiva maggiore che non nei pazienti che non mostrano questi sintomi, in particolare è stato ipotizzato che una ridotta flessibilità e una difficoltà ad inibire comportamenti e risposte inadeguate possa avere un ruolo nella patogenesi di questi disturbi
- una alterata propensione al rischio, così come una tendenza a preferire reward immediati

Le attività in aree che sono implicate nel controllo dei processi emotivi e decisionali, sono alterate in questi pazienti, comprendono ad esempio: la corteccia orbito-frontale, la corteccia cingolata anteriore, l'amigdala, l'insula e ovviamente lo striato ventrale.

Disturbi cognitivi nella malattia di Parkinson

I disturbi cognitivi, infatti nella malattia di Parkinson possono essere presenti ma tendono ad aumentare con la durata della malattia.

Una valutazione approfondita in un paziente anche in fase iniziale dimostra delle difficoltà che possono essere più frequenti in alcuni domini, questi sono in particolare quello delle o

funzioni esecutive, difficoltà, quindi ad esempio di pianificazione, di flessibilità, o ma possono riguardare l'attenzione soprattutto l'attenzione divisa, la memoria di lavoro. Disturbi della memoria possono essere identificati in pazienti con malattia di Parkinson. È importante valutare la memoria in tutti gli aspetti, ovvero utilizzando dei test che esaminano le diverse fasi e soprattutto utilizzino quindi la rievocazione libera, la rievocazione immediata e differita e con suggerimenti e nelle prove di riconoscimento, questo perché? Perché i disturbi di memoria nel paziente con malattia di Parkinson hanno generalmente un profilo di tipo disesecutivo. Sono caratterizzati, quindi prevalentemente da deficit di codifica e deficit di richiamo e tipicamente traggono beneficio dai suggerimenti forniti in queste fasi.

I disturbi del linguaggio sono meno frequenti, possono però, per esempio mostrarsi delle difficoltà nella produzione di verbi di azione e disturbi visuo-spaziali possono essere limitati a task, ad esempio in cui si valuta l'orientamento di linee.

In alcuni pazienti sono stati definiti dei criteri per identificare la diagnosi di declino cognitivo lieve.

I criteri diagnostici sono:

- la presenza di un declino cognitivo graduale
- il fatto che questi deficit siano confermati alla valutazione neuropsicologica
- sia conservata l'indipendenza funzionale del paziente

Per la diagnosi di declino cognitivo lieve nella malattia di Parkinson sono stati recentemente proposti dei criteri diagnostici, la diagnosi può essere una diagnosi di primo o di secondo livello, a seconda dei test utilizzati. Per una diagnosi di secondo livello che permette di differenziare fra una MCI in cui è compromesso un singolo dominio cognitivo, o MCI cosiddetto multidominio è richiesta la somministrazione di una batteria di test completa.

Infine, sono stati stabiliti anche i criteri per la diagnosi di demenza in corso di malattie di Parkinson: un declino cognitivo lentamente ingravescente che riguarda più di un dominio cognitivo e che si sviluppa nel contesto di una malattia di Parkinson definita. I criteri diagnostici sono:

- la ridotta autonomia nella vita quotidiana

- un profilo tipico dei deficit che comprende deficit esecutivi, deficit attentivi, deficit di memoria, di linguaggio, visuo-spaziale, deficit dell'umore, deficit comportamentali, possibile presenza di allucinazioni. Ovviamente, il quadro e la gravità di tutti questi deficit tende ad aumentare con il progredire della malattia
- caratteristiche dubbie, invece che devono farci ripensare o considerare con attenzione la diagnosi di demenza in corso di malattia di Parkinson sono ad esempio: la presenza di importanti comorbidità in grado di spiegare i deficit cognitivi, pensiamo per esempio alla presenza di un alto carico vascolare, o un intervallo incerto fra l'esordio dei sintomi motori e quello dei sintomi cognitivi; quest'ultimo criterio come vedremo è estremamente importante

Sono stati chiamati però in causa anche fattori diversi come fattori molecolari, quindi in grado di spiegare diversi aspetti che spieghino la progressione della patologia, dell'accumulo di alfa-nucleina, ad un ruolo della Beta-amiloide, di disfunzione sinaptica, epitocondriali, della neuro-infiammazione.

Infine, i deficit cognitivi sono stati anche correlati ad alterazioni strutturali e funzionali negli studi di imaging, ad esempio un ridotto volume, una ridotta attività di aree prefrontali, ma anche sottocorticali dei gangli della base sono state tutte correlate con maggior sviluppo di deterioramento cognitivo.

Parkinsonismi atipici

Con il termine di parkinsonismi atipici si intende un gruppo di patologie che comprendono:

- la demenza corpi di Lewy
- l'atrofia multisistemica
- La paralisi sopranucleare progressiva
- la degenerazione corticobasale

Sono caratterizzate da parkinsonismo ma si distinguono dalla malattia di Parkinson classica per un'evoluzione più rapida, una prognosi peggiore, una scarsa risposta alla levodopa ed una maggiore presenza dei sintomi cognitivi già nelle fasi iniziali.

La demenza Corpi di Lewy

Rappresenta fra le malattie neurodegenerative la seconda forma più frequente dopo la malattia di Alzheimer. È caratterizzata da un parkinsonismo, quindi dalla presenza di

rigidità, bradicinesia, tremore, in genere si tratta di un parkinsonismo di tipo rigido-acinetico, in genere simmetrico a differenza di quanto abbiamo visto nelle forme iniziali di malattia di Parkinson. Il declino cognitivo ha un profilo simile a quello della malattia della demenza in corso di malattia di Parkinson, soprattutto nelle forme avanzate, questi due quadri sono scarsamente distinguibili. La differenza principale però è che il deterioramento cognitivo è presente negli stadi iniziali.

Per la diagnosi sono richiesti alcuni criteri:

- la presenza di un declino cognitivo in grado di interferire con l'autonomia
- i deficit devono essere prevalentemente deficit attentivi, esecutivi, Visuo-percettivi, ma anche deficit mnesici
- la presenza di alcune caratteristiche come le fluttuazioni cognitive, la presenza di allucinazioni visive strutturate, queste sono estremamente caratteristiche anche se purtroppo non sempre frequenti, e disturbi del sonno REM per esempio o il parkinsonismo, questi sono tutte condizioni che il paziente che manifesti ad esempio soltanto demenza devono essere un campanello di allarme e farci pensare a questa patologia
- la spiccata sensibilità agli antipsicotici, la presenza di instabilità posturale, disautonomia, marcati deliri, apatia, depressione

Un ulteriore importante aiuto alla diagnosi possono essere i biomarcatori. Questi possono essere esami funzionali come la SPECT, la PET o la MIBG, ma possono essere utili esami come la polisonnografia, l'elettroencefalogramma, la risonanza magnetica.

La diagnosi di demenza corpi di Lewy è una diagnosi estremamente difficile, probabilmente i criteri sono cambiati negli anni per aumentare la sensibilità e la specificità della diagnosi, ma rimane ancora una condizione sotto diagnosticata ci dicono gli esami autoptici, probabilmente viene spesso ancora confusa con altre patologie, in particolare con la malattia di Alzheimer.

Atrofia multisistemica

L'atrofia multisistemica, si manifesta con:

- sintomi extra piramidali, quindi ancora bradicinesia, soprattutto rigidità ma anche tremore

- da marcate alterazioni vegetative, ad esempio ipotensione ortostatica ma anche disturbi urinari
- possono essere presenti, inoltre segni e sintomi piramidali e cerebellari
- in base al tipo di presentazione e alla prevalenza di diversi sintomi sono state distinte in forme di MSA con parkinsonismo o con prevalenti sintomi cerebellari.
- dal punto di vista cognitivo possono essere presenti o disturbi esecutivi, attentivi, di memoria, visuo-spaziale, o ma anche sintomi di disturbi dell'umore, sintomi comportamentali

Dal punto di vista cognitivo non si differenzia dal quadro che vediamo nel deterioramento in corso di malattia di Parkinson, quindi in questa patologia la diagnosi differenziale con la malattia di Parkinson è soprattutto raggiunta grazie alla clinica e agli esami strumentali, mentre il contributo della neuropsicologia è minore.

La paralisi sopranucleare progressiva

Un'altra patologia da distinguere dalla malattia di Parkinson in fasi iniziali è la paralisi sopranucleare progressiva – a differenza delle patologie che abbiamo visto fino adesso in cui la caratteristica anatomo-patologica principale **il deposito di alfa-cinucleina**, nella paralisi sopranucleare progressiva e nella degenerazione corticobasale sono riunite nel gruppo delle TAU-patie.

Nella paralisi sopranucleare progressiva abbiamo:

un parkinsonismo che generalmente è bilaterale sin dall'inizio e si associa precocemente ad instabilità posturale.

- altre caratteristiche tipiche di questa forma possono essere una paralisi dei movimenti di verticalità di sguardo, e un aspetto che vedete alla risonanza magnetica può essere in alcuni casi caratteristico ed si manifesta con un assottigliamento del mesencefalo che assume, come in questo caso un aspetto che ricorda un uccello.
- tra i sintomi spiccano e possono essere estremamente importanti l'apatia come i deficit esecutivi e, per esempio la riduzione nelle fluenze rispetto ai pazienti con malattia di Parkinson sono in genere la prestazione di questi pazienti a test di screening come al MoCA, può essere più deficitario
- è importante infine dire che in questi pazienti oltre ad una valutazione cognitiva completa, è importante valutare il linguaggio, queste forme infatti possono presentare una sovrapposizione con alcune patologie descritte nel gruppo delle degenerazioni del lobo frontotemporale e in particolare delle afasie primarie progressive

Degenerazione corticobasale

Infine, un altro quadro da distinguere è quello della degenerazione corticobasale – che si manifesta in genere:

con rigidità e bradicinesia asimmetriche, ma con una serie di manifestazioni che possono essere estremamente variabili e in alcuni casi caratteristiche.

può essere presente marcata aprassia degli arti con fenomeno della mano aliena o in generale distonie, disturbi cognitivi e comportamentali,

può assumere la forma di una disfunzione parietale, possono essere presenti anche sintomi come il Neglet,

disturbi visuo-spaziali, del linguaggio ed esecutivi.

Tutti questi nel contesto di un parkinsonismo atipico con scarsa risposta alla levodopa e con precoci sintomi cognitivi rispetto ai pazienti con malattia di Parkinson classica.

Quindi, in definitiva seppure la diagnosi e la distinzione fra queste forme possa essere semplice quando sono presenti tutti i criteri diagnostici dobbiamo pensare che la diagnosi differenziale fra tutte queste patologie e fra queste e altre demenze come la malattia di Alzheimer può essere molto difficile quando d'altronde mancano le caratteristiche fondamentali, patognomiche o ad esempio quando sono scarsi i sintomi parkinsoniani.

fonte [uninettuno](#)