

# Parkinsonismi: diagnosi differenziale

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

### Infectious

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

### Toxic

Carbon monoxide  
Cyanide  
Carbon disulphide  
MPTP  
Manganese  
Solvents

### Drug induced

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

### Brain tumours

Supratentorial and brainstem tumours  
Arteriovenous malformations

### Cranial trauma

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

### Metabolic

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

### Miscellaneous

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

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

# Diagnosi differenziale tremore essenziale e MP

---

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

# Diagnosi differenziale del tremore tremore essenziale vs MP tremorigeno

---

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

# Parkinsonismi: diagnosi differenziale

---

## Parkinsonismo vascolare:

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

# PARKINSONISMI SECONDARI O SINTOMATICI

## POST-ENCEFALITICO

Encefalite letargica di Von Economo (1916-1927); 3 focolai epidemici (virus ?)

Encefalite equina americana, encefalite giapponese B, encefalite da virus influenzali, LUE, CJD, AIDS !!!

Neuropatologia: Infiltrati infiammatori perivascolari

Necrosi neuronale mesencefalica e nuclei della base

Atrofia della sostanza nera (nel pz cronico)

Degenerazione neurofibrillare (nel pz cronico)

Clinica Tremore, rigidità, bradicinesia

Crisi oculogire (rotazione capo e globi oculari verso l'alto; esordio improvviso, durata variabile, precipitate dai fattori stressanti)

Paralisi della convergenza, abolizione del riflesso pupillare

Discinesie facio-bucco-linguali, mioclonie, corea, distonie cervicali ed articolari

Iperidrosi, seborrea, scialorrea

Turbe psichiche

Letargia

Caratteristiche Minore risposta al trattamento con L-Dopa

Risposta soddisfacente a farmaci anti-Ach

# PARKINSONISMI SECONDARI O SINTOMATICI

## FARMACOLOGICO

- Neurolettici Fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, benzamidi  
=> inibizione D2 post-sinaptici => Pkismo  
dopo 2-10 settimane di trattamento (scarso  
effetto della L-DOPA)
- Sali di litio
- Antiemetici (Metoclopramide)
- Ca++-antagonisti vasoattivi (Flunarizina, cinnarizina)
- Antiipertensivi (Alfa-metil-dopa)

# PARKINSONISMI SECONDARI O SINTOMATICI

- **TOSSICO**

- Manganese Minatori, metalmeccanici  
Encefalite diffusa con interessamento particolare GP  
Sd. acinetico-ipertonica con distonie agli arti inferiori ("andatura a gallo")
- Ossido di carbonio Necrosi bilaterale del GP associata a demielinizzazione emisferica  
Sd. acinetico-ipertonica con movimento coreo/atetosici,  
Segni piramidali  
Decadimento cognitivo

- **POST-TRAUMATICO**

- Parkinsonismo tipico nei lottatori e nei pugili con associazione di demenza

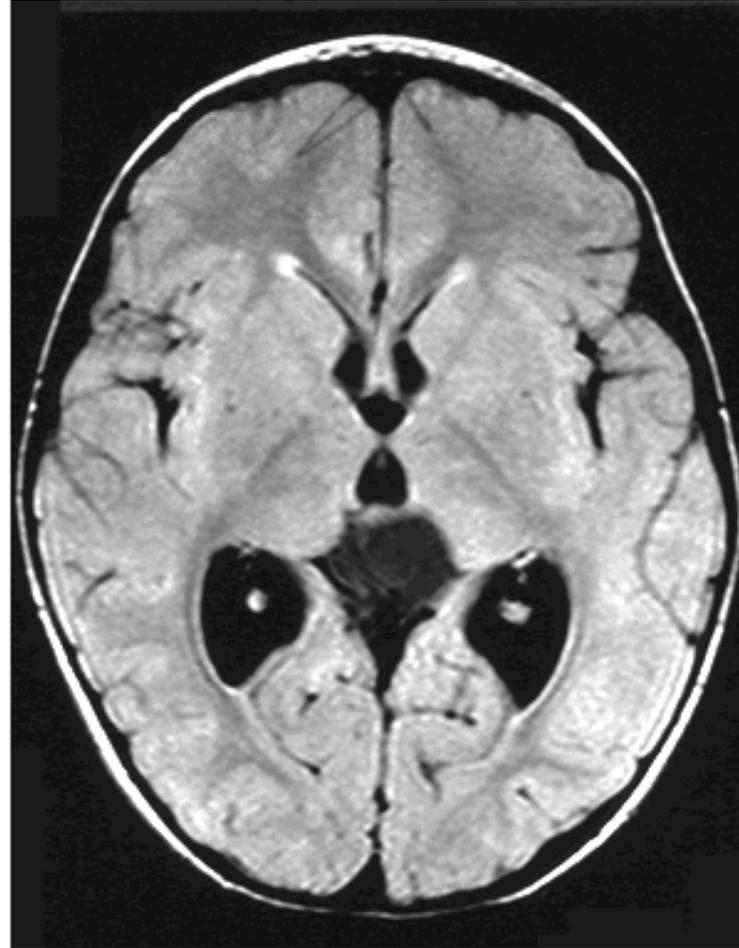
# **PARKINSONISMI SECONDARI O SINTOMATICI**

- **IDROCEFALO**

- Forma ostruttiva e non-ostruttiva
- Esordio subacuto
- Coinvolgimento prevalente degli arti inferiori con rigidità, turbe della marcia (freezing, instabilità posturale)
- Possibili alterazioni del controllo sfinterico

- **TUMORI**

- Neoplasie della linea mediana (III ventricolo, corpo calloso)
- Meningiomi sopratentoriali (lobi frontali) per interruzione delle vie nigro-striatali



# **PARKINSON PLUS**

# Parkinsonismi: diagnosi differenziale

---

## Demenza a corpi di Lewy

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

# **PARKINSON PLUS**

## **ATROFIA MULTISISTEMICA (MSA)**

**Incidenza** 10% dei pz con Pkismo

**Esordio:** 45-59 anni (4% pz < 39 anni e > 70 anni) sempre bilaterale

Rapida progressione

**Neuropatologia** Rarefazione neuronale con gliosi reattiva a livello di putamen + caudato o GP + SN o locus coeruleus + olive inferiori o nuclei pontini + cellule di Purkinjie o colonna int-lat + N. di Onuf midollare (almeno 2!!)

Inclusioni citoplasmatiche oligodendrogliali (proteine fibrillari acide)

**Clinica** -Segni extrapiramidali: sindrome acinetico-ipertonica (possibile tremore a riposo)

-Segni cerebellari: tremore intenzionale, disartria, nistagmo, atassia

-Segni piramidali: iperreflessia OT, segno do Babinski, spasticità

-Segni autonomici: ipotensione ortostatica (sincopi), impotenza, incontinenza e/o ritenzione urinaria

Mancata o incompleta risposta alla L-DOPA (se risposta positiva, declino in 1-2 anni) per degenerazione striatale

# Parkinsonismi: diagnosi differenziale

---

## Atrofia multisistemica

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

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

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

# **PARKINSON PLUS**

## **PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA**

### **(PSP o M. di Steele-Richardson-Olszewski)**

#### **Neuropatologia**

- Lesioni a carico del GP, NST, SNpc, collicolo superiore, aree pretettali, sostanza grigia periacqueduttale, nuclei pontini
- Riduzione DA nel caudato e nel putamen
- Riduzione recettori D2 post-sinaptici striatali
- Alterazione interneuroni colinergici striatali

#### **Clinica**

Cadute

Deficit movimenti saccadici

Paralisi dello sguardo coniugato verticale, dapprima verso l'alto poi verso il basso (sopranucleare per mancanza di movimenti oculari volontari con integrità dei riflessi – fenomeno degli occhi di bambola, positivo)

Deficit di convergenza

Deficit movimenti sul piano orizzontale, in fase avanzata

Rarità dell'ammiccamento, ptosi, blefarospasmo, aprassia oculopalpebrale (necessità di iperestendere il collo per fissare le persone)

Retrocollo

Disfagia

Segni piramidali

Presenza di riflessi arcaici di liberazione

Demenza frontale

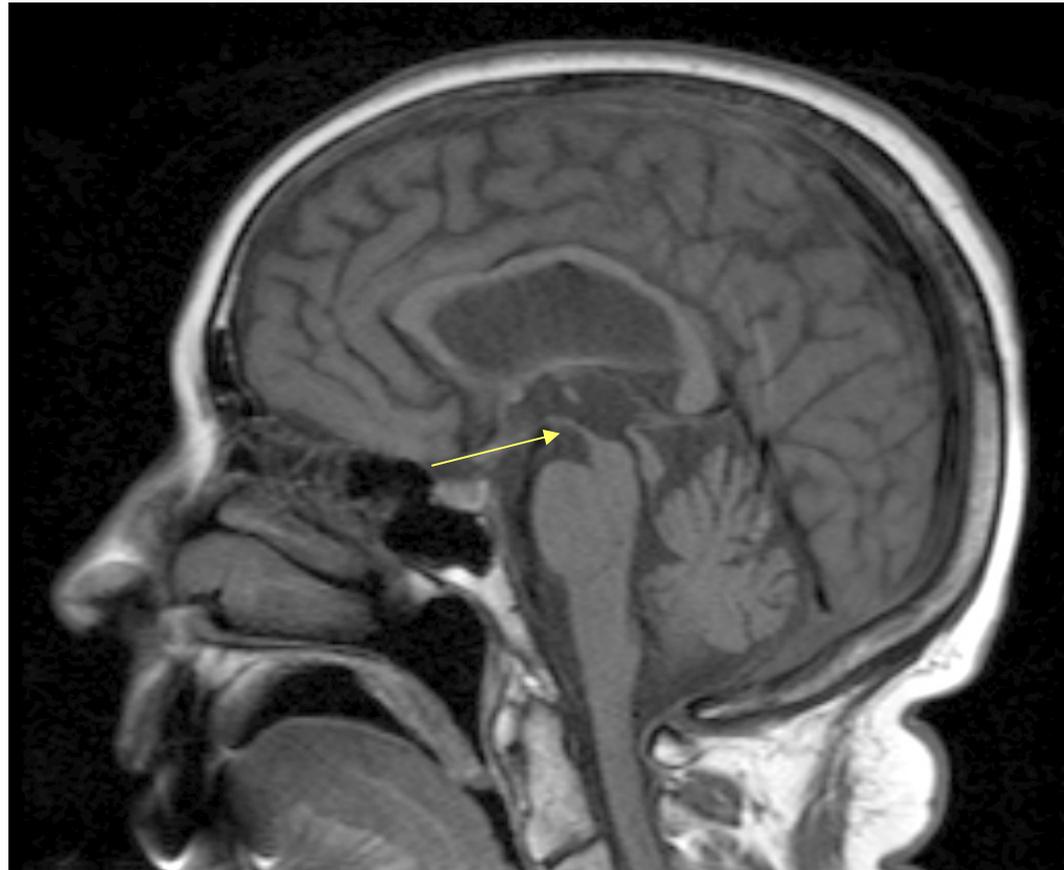
# PARKINSON PLUS

## PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA

Clinica

2. Disturbi a carico dell'equilibrio: instabilità e cadute a terra
3. Sindrome acinetico-ipertonica senza componente tremorigena
4. Distonia assiale in estensione: collo rigido ed iperesteso, iperlordosi in stazione eretta => facili cadute all'indietro
5. Disartria cortico-bulbare: parola rallentata, disfonia; disfagia in fase avanzata
6. Riso e pianto spastico, riflessi facciali vivaci, possibile segno di Babinski
7. Modificazioni della personalità, turbe comportamentali, rallentamento ideativo, deficit attentivo, riduzione della fluenza verbale; prensione forzata, perseverazione motoria (= > sistema frontale, per alterazione connessioni afferenti GB → lobi frontali)

# PSP: MRI



# **PARKINSON PLUS**

## **DEGENERAZIONE CORTICO-BASALE**

### **Neuropatologia:**

Atrofia corticale asimmetrica delle regioni fronto-parietali e rolandiche con degenerazione dei tratti cortico-spinali

### **Clinica**

Sindrome acinetico-ipertonica (possibile tremore)

Localizzazione unilaterale

Dopo 1-3 anni: aprassia (segmentale, bucco-linguale), turbe sensitive, alterazioni del linguaggio (parafasie), segni piramidali (iperreflessia, segno di Babinski), fenomeno della "mano aliena" mioclonie d'azione, tremore posturale a 6-8 Hz, distonie agli arti superiori, blefarospasmo

### **Prognosi**

Rigidità severa in 5-7 anni

Non risposta alla terapia con L-DOPA

Discreta risposta alle BDZ per tremore e mioclonie

# Parkinsonismi: diagnosi differenziale

---

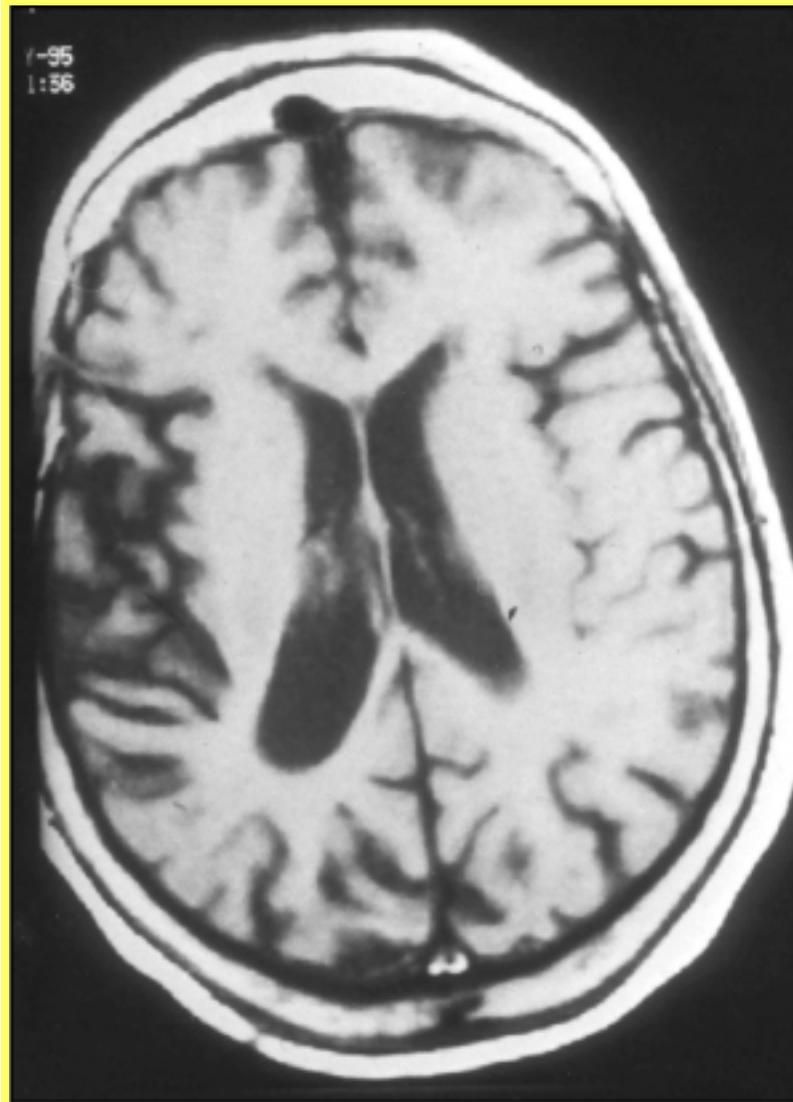
## Degenarazione corticobasale

Presenta un parkinsonismo asimmetrico con:

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

[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)

## Degenerazione cortico-basale: MRI



*Fig 1 (patient 1). Right temporo-parietal atrophy disclosed by MRI.*

# PARKINSON PLUS

## CALCIFICAZIONE DEI GANGLI DELLA BASE (o Sd. di FAHR)

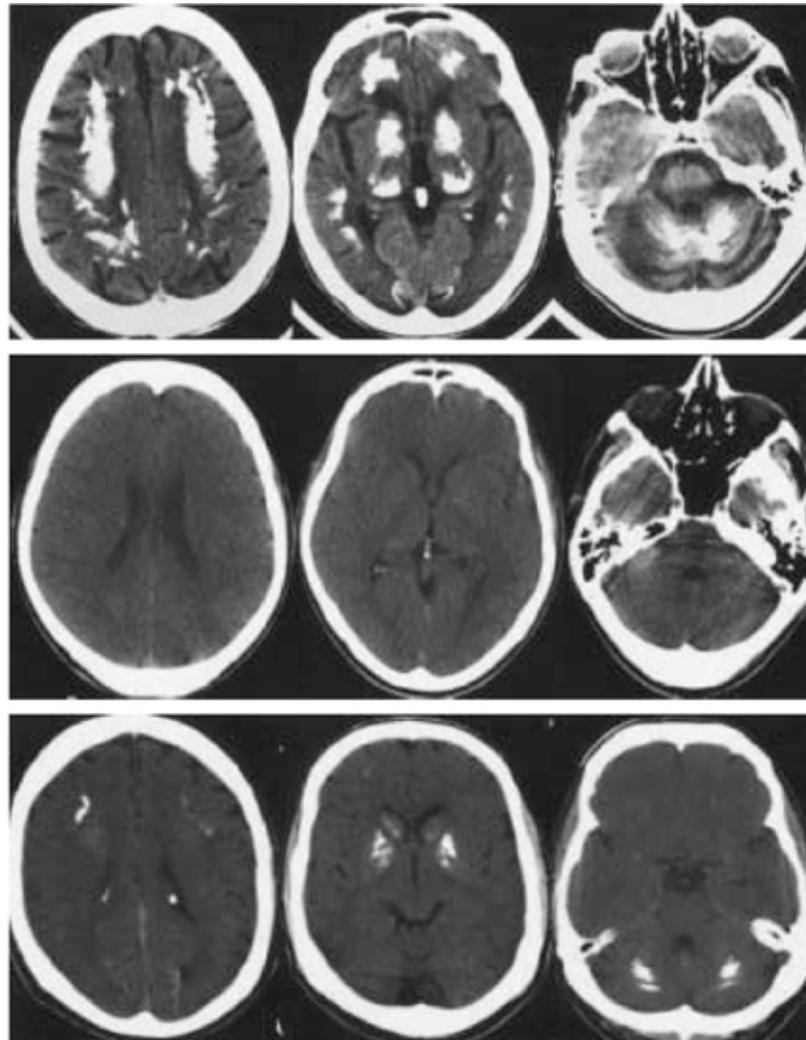
### Neuropatologia

Depositi di  $\text{Ca}^{++}$  a livello del Gangli della base con distribuzione simmetrica

### Classificazione

- a) forme familiari: autosomiche dominanti, ad esordio in III – IV decade clinicamente caratterizzate da movimenti involontari distonici o coreici, turbe psichiche, possibile epilessia, segni cerebellari/piramidali
- b) forme sporadiche: da alterazione del metabolismo del  $\text{Ca}^{++}$  (es. in corso di ipoparatiroidismo) o non correlate ad alterazioni endocrine

# M. di Fahr



# PARKINSON PLUS

## MALATTIA DI HALLERVORDEN-SPATZ

### **Neuropatologia**

Depauperamento neuronale a carico del GP e della SNpr con gliosi reattiva e rigonfiamento assonale (possibile correlazione con alterazioni del metabolismo del ferro)

### **Clinica**

- Esordio in età infantile o nell'adolescenza con alterazioni della deambulazione e difficoltosa articolazione della parola
- Comparsa successiva di distonie, rigidità, tremore; segni piramidali e deterioramento cognitivo

# PARKINSON PLUS

## PARKINSON-DEMENZA-SLA COMPLESSO DI GUAM

Popolazione indigena Chamorro, isola di Guam

### Neuropatologia

Atrofia cerebrale associata a depauperamento neuronale a livello del Gangli della Base, tronco encefalo e cervelletto

Degenerazione neurofibrillare, placche senili, corpi di Lewy

### Eziologia (?)

Tossine da semi di palma *Cycas Circinalis*

# Criteri per la diagnosi MP

---

- **Possibile**
  - Presenza di almeno 2 dei 4 segni cardinali (di cui uno deve essere tremore o bradicinesia)
  - Assenza di sintomi atipici
  - Documentata risposta alla L-dopa
- **Probabile**
  - Presenza di almeno 3 dei 4 segni cardinali
  - Assenza per almeno tre anni di sintomi atipici
  - Documentata risposta all'uso di L-dopa
- **Definita**
  - presenza di tutti i criteri per la diagnosi possibile e conferma autoptica

# Sintomi Atipici

---

- Manifestazioni cliniche suggestive di una diagnosi alternativa al MP

Comprendono:

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

# Criteria di esclusione MP

## per orientare il processo diagnostico

---

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

# Criteri di esclusione MP

per orientare il processo diagnostico

---

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

# Criteria di esclusione MP

## per orientare il processo diagnostico

---

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

# Criteria di esclusione MP

## per orientare il processo diagnostico

---

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

# Sindromi Extrapiramidali

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

# Morbo di Parkinson: Neuroimaging

---

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