



24



Editoriale 5

PARLIAMONE

Tra noi
Italiani in pillole 6

Interventi
Concorrenza o trust multinazionale? 10

PRIMO PIANO

Incontri
Giampietro Brunello 12

Professione
Un passo avanti 16

Gestione
Il software in farmacia 18

Medicina
Allarme cataratta 22

Farmacologia
Omega-3 e rischio cardiovascolare 24

Farmacovigilanza
Ototossicità indotta dai farmaci 26

Omeopatia
Alternative per i piccoli 30

Nutraceutica
Benefici stupefacenti 33

Ecm
La malattia di Parkinson 36

Diritto
Odissea nello spazio farmaceutico 42

Fisco
Capitali coraggiosi? 46

RUBRICHE
Iniziative 51
Spigolature 53
Dalle aziende 55
Consigli per le vendite 56
Farmacinema 64

Direzione, Redazione, Marketing
via Spadolini, 7 - 20141 Milano
Tel.: 02.88184.1
Fax: 02.88184.302
www.puntoeffe.it
Reg. Trib. di Milano n. 40 - 14/1/2000
ROC n. 23531 (Registro operatori comunicazione)

Editore
EDRA LSWR S.p.A.

Direzione editoriale
Ismaele Passoni, Giorgio Albonetti

Direttore responsabile
Laura Benfenati - l.benfenati@lswr.it

Redazione
Giuseppe Tandoi - g.tandoi@lswr.it

Collaboratori
Silvia Ambrogio, Francesca Baratta, Elena Bottazzi,
Claudio Buono, Attilia Burke, Carla Carnovale,
Pietro Blagio Carrieri, Stefania Cifani, Rossella Gemma,
Nicoletta Mattioda, Bruno Riccardo Nicoloso,
Roberto Pasquinetti, Silvio Peluso, Marcello Tarabusi,
Giovanni Trombetta

Direzione commerciale
Sergio Cirimbelli - s.cirimbelli@lswr.it - Tel. 02.88184.299

Traffico
Donatella Tardini (Responsabile)
d.tardini@lswr.it - Tel. 02.88184.292
Ilaria Tandoi - i.tandoi@lswr.it - Tel. 02.88184.294

Abbonamenti
Tel. 02.88184.317 - Fax: 02.93664.151 - abbonamenti@lswr.it

Grafica e Immagine
Emanuela Contieri - e.contieri@lswr.it

Produzione
Walter Castiglione - w.castiglione@lswr.it - Tel. 02.88184.222

Immagini
Fotolia, Thinkstock.
I diritti di riproduzione delle immagini sono stati assolti in via preventiva. In caso di illustrazioni i cui autori non siano reperibili, l'Editore onorerà l'impegno a posteriori

Stampa
Tiber Spa, Via della Volta 179 - 25124 Brescia

Prezzo di una copia euro 0,70.
A norma dell'art. 74 lett. C del DPR 26/10/72 n° 633 e del DPR 28/12/72. Il pagamento dell'IVA è compreso nel prezzo di vendita. I dati relativi agli abbonati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'articolo 7 del D.lgs del 30 giugno 2003 n.196, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare e cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo a: EDRA LSWR S.p.A, Responsabile dati, Via Spadolini n. 7 - 20141 Milano.

CSST CERTIFICAZIONE EDITORIA SPECIALIZZATA E TECNICA

A member of IFARC International Federation of Audit Bureau of Circulation

Testata volontariamente sottoposta a certificazione di tiratura e diffusione in conformità al Regolamento CSST Certificazione Editoria Specializzata e Tecnica

Per il periodo **1/1/2013-31/12/2013**
Periodicità: Quindicinale
Tiratura media: 15.011
Diffusione media: 14.707
Certificato CSST n. 2013-2424 del 25/02/2014
Società di Revisione: Metodo

Testata in corso di certificazione anno 2014

Diagnosi, indagini strumentali e scale di valutazione

ABSTRACT

In questo modulo vengono affrontati i problemi relativi alla diagnosi di Malattia di Parkinson (MP) e alla diagnosi differenziale con altre patologie che possono dare una sintomatologia di tipo parkinsoniano. Vengono poi illustrate le tecniche di *imaging* come Pet e Spect e la Ecografia transcranica. Nell'ultima parte del modulo vengono riportate le scale più utilizzate sia per la valutazione della gravità e della progressione della Malattia di Parkinson sia per misurare l'impatto della malattia sulla qualità di vita del paziente

Giuseppe De Michele¹, Silvio Peluso¹,
Pietro Biagio Carrieri¹

¹Dipartimento di Neuroscienze,
Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche,
Università Federico II, Napoli

DIAGNOSI

Nonostante gli sforzi compiuti nel campo delle neuroimmagini e della biologia molecolare negli ultimi anni, non esistono ancora oggi indagini specifiche né marcatori inequivocabilmente associati alla Malattia di Parkinson (MP): ne risulta come la **diagnosi** di questa patologia resti tuttora una diagnosi clinica, basata sull'identificazione di alcune combinazioni di sintomi/ segni motori cardinali.

I primi criteri ampiamente utilizzati a scopo diagnostico appartengono alla *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*: perché il sospetto diagnostico di MP sia posto in un paziente, è necessario il riscontro della bradicinesia e di almeno uno dei restanti segni cardinali di malattia (rigidità muscolare, tremore a riposo, instabilità posturale). Allo stesso tempo, risulta essenziale l'esclusione di reperti anamnestici e segni clinici indicativi di parkinsonismo secondario o atipico e il riscontro di ulteriori indizi a favore di una diagnosi di MP (esordio unilaterale, decorso progressivo, risposta alla L-dopa, eccetera).

Una più recente revisione dei criteri diagnostici di MP è stata proposta nel 1999. Gelb et al. hanno ridefinito i segni cardinali di malattia, confermando il **tremore a riposo**, la **bradicinesia** e la **rigidità** come aspetti tipici di MP, ed aggiungendo a essi l'**esordio asimmetrico della sintomatologia motoria**. L'instabilità posturale non viene riconosciuta come sintomo cardinale perché spesso riscontrabile solo in fase avanzata e perché, qualora precoce, più suggestiva di un parkinsonismo atipico. Inoltre, viene posta particolare attenzione alla **risposta al trattamento dopaminergico**: la responsività alla L-dopa e ai farmaci dopamino-agonisti, seppur con sporadiche eccezioni, è presente nel 94–100 per cento dei casi di MP e costituisce dunque un requisito necessario per la diagnosi. Secondo questi nuovi criteri, **la diagnosi di MP è possibile quando si rinviene la presenza di almeno 2 dei 4 segni cardinali** (di cui uno deve essere tremore o bradicinesia) e si documenta la risposta all'uso di L-dopa o dopamino-agonisti;

la diagnosi di MP è invece **probabile** quando sono presenti 3 dei 4 segni cardinali di malattia oltre a una significativa risposta al trattamento dopaminergico. La diagnosi di **certezza** di MP è una diagnosi *post-mortem* e richiede la dimostrazione istologica della presenza dei corpi di Lewy nei neuroni dopaminergici della *substantia nigra*.

INDAGINI STRUMENTALI

Come già riferito, la diagnosi di MP è una diagnosi clinica e, quando i criteri diagnostici sono opportunamente applicati, il sospetto clinico concorda con la conferma istologica di malattia in più del 90 per cento dei casi.

Accade tuttavia che in alcuni pazienti e nelle fasi precoci di malattia non sia possibile riscontrare a pieno i segni cardinali di MP. Allo stesso tempo, può accadere che alcuni sintomi, come il tremore, presentino un'asimmetria non particolarmente marcata all'inizio o che altri aspetti clinici, più caratteristici di un parkinsonismo atipico, siano manifesti all'esordio. Queste condizioni richiedono spesso l'ausilio di metodiche strutturali e funzionali di neuroimmagine, finalizzate a supportare il sospetto clinico di MP attraverso la quantificazione del grado di degenerazione neuronale del sistema dopaminergico striatale o ad assistere il neurologo nella diagnosi differenziale con altre forme di parkinsonismo secondario e/o atipico.

Tomografia computerizzata (TC) cerebrale

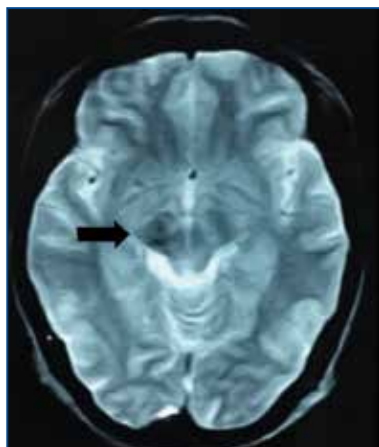
La TC cerebrale non evidenzia reperti specifici nella MP. Viene solitamente richiesta nei pazienti che non possono sottoporsi a Risonanza Magnetica cerebrale per escludere la possibile origine secondaria del quadro clinico (idrocefalo, lesioni focali vascolari o di altra natura). La TC encefalo è particolarmente utile nella discriminazione dei disturbi extrapiramidali associati a calcificazione dei gangli della base (sindrome di Fahr).

Risonanza magnetica (RM) cerebrale

Lo studio di RM dell'encefalo mostra reperti normali nei soggetti affetti da MP. Diversi studi di RM convenzionale hanno fallito nel tentativo di dimostrare un ridotto volume della *substantia nigra* nei pazienti parkinsoniani rispetto ai controlli sani, probabilmente a causa della difficoltà di identificare e selezionare i margini della *substantia nigra*. Moderne metodiche di RM, oggi applicate solo in ambito di ricerca, potrebbero aprire nuovi orizzonti diagnostici. Le tecniche di *Inversion Recovery* sembrano poter identificare alterazioni precoci della *substantia nigra* nei pazienti parkinsoniani; l'utilizzo dei tensori di diffusione ha già permesso di individuare un alterato livello di anisotropia frazionata nella porzione caudale della *substantia nigra* dei soggetti affetti da MP rispetto ai controlli sani. La sensibilità di queste metodiche non raggiunge oggi livelli tali da poterne considerare l'utilizzo nella pratica clinica, ma un ulteriore perfezionamento potrebbe a breve consentirne la diffusione in ambito diagnostico.

La RM dell'encefalo continua a essere oggi indispensabile in ambito di **diagnosi differenziale** e deve essere sempre richiesta nel soggetto in cui si pone il sospetto clinico di MP. La RM è in grado di rilevare formazioni neoplastiche primarie o secondarie che, infiltrando o comprimendo le strutture mesencefaliche, diencefaliche o i lobi frontali, possono produrre una sintomatologia vicina alla MP. La RM encefalo può suggerire una diagnosi di **parkinsonismo vascolare** quando mostra esiti lacunari o depositi emosiderinici in corrispondenza dei gangli della base o della *substantia nigra* o quando ancora evidenzia un accumulo di alterazioni della sostanza bianca dei lobi frontali, causa di una condizione di disconnessione tra gangli della base e corteccia encefalica (*figura 1*). Le sequenze T2*-pesate della RM sono particolarmente utili nell'identificazione degli accumuli di ferro nei gangli della base dei soggetti affetti da malattia di Wilson o dalle altre patologie neurodegenerative da accumulo di ferro (**NBIA, Neurodegeneration with brain iron accumulation**). La RM encefalo permette di discriminare la MP dalla condizione di **idrocefalo normoteso**, rinvenendo in quest'ultimo caso una dilatazione del terzo ventricolo e dei ventricoli laterali. La RM è ancora

RM encefalo, sequenza T2*-pesata, sezione assiale



Area ipointensa in corrispondenza della porzione destra del mesencefalo dei depositi emosiderinici (freccia nera) in una paziente affetta da parkinsonismo vascolare conseguente a emorragia mesencefalica (da Peluso S, De Rosa A, Antenora A, Lieto M, Crisculo C, Barbieri F, Pappata S, De Michele G. *Efficacy of dopamine agonist treatment in delayed-onset parkinsonism due to midbrain hemorrhage*. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(2):156-8).

Figura 1

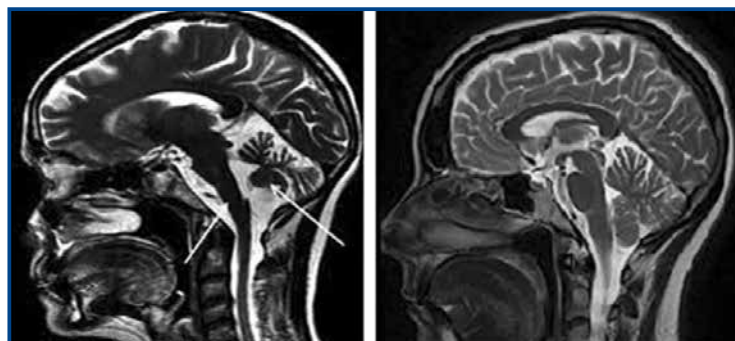
utile nella differenziazione della MP dai parkinsonismi atipici. Il riscontro di un'**atrofia olivoponto-cerebellare** (segni di atrofia del ponte e del cervelletto con ampliamento del 4° ventricolo) è per esempio tipica delle forme di **Atrofia Multi-Sistemica** (*Multisystem Atrophy, MSA, figura 2*), l'appiattimento del tegmento mesencefalico è specifico della **Paralisi Soprannucleare Progressiva** (*PSP, figura 3*), una evidente asimmetria tra i due emisferi in termini di atrofia è indicativa della **Degenerazione Cortico-Basale** (*Cortico-basal Degeneration, CBD*).

Tomografia a emissione di positroni (PET) cerebrale

I traccianti più comunemente utilizzati nello studio dei disordini del movimento sono il 2-deossi-2-[¹⁸F] fluoro-D-glucosio (¹⁸FDG) e la 6-[¹⁸F] fluoro-L-DOPA (¹⁸F-Dopa).

Il glucosio è il principale substrato energetico della corteccia cerebrale e dei nuclei grigi sottocorticali; la ¹⁸FDG PET cerebrale costituisce lo strumento più adatto alla valutazione del metabolismo cerebrale. Il reperto più comune nei soggetti affetti da MP iniziale è un incrementato metabolismo nei *putamen* e nei globi pallidi a cui può far seguito una captazione lievemente

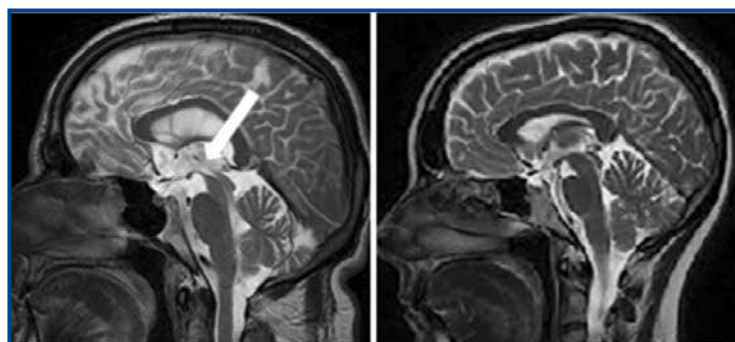
RM encefalo, sequenze T2-pesate, sezioni sagittali



A sinistra paziente affetto da MSA con evidenza di atrofia del ponte e del cervelletto (freccie bianche); a destra individuo sano con cervelletto e ponte di normale morfologia. (da Mondal S, Chakraborty S, Chakraborty A, Sinha D, Ete T, Nag A. *MRI features of multiple system atrophy*. *West African Journal of Radiology*. 2014; 21, 1: 35-37).

Figura 2

RM encefalo, sequenze T2-pesate, sezioni sagittali



A sinistra paziente affetto da PSP con evidenza di appiattimento del tegmento mesencefalico (freccia bianca); a destra individuo sano con mesencefalo di normale morfologia. (da Bohlhalter S, Kägilb G. *Parkinsonism: heterogeneity of a common neurological syndrome*. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13293)

Figura 3

ridotta del radio-farmaco nella corteccia frontale e parietale; quest'ultimo dato frequentemente si correla con le alterazioni delle funzioni esecutive (attenzione, memoria di lavoro, *problem solving*, eccetera) e visuo-spaziali mediate dai lobi frontali e parietali e frequentemente riscontrate nei pazienti tramite una valutazione neuropsicologica. Come per la RM, l'utilizzo più frequente della ^{18}F FDG PET cade nell'ambito della diagnosi differenziale: i diversi *pattern* di ipometabolismo cerebrale possono indirizzare verso le diverse forme di parkinsonismo atipico. In generale, l'ipocaptazione dei gangli della base rappresenta un *marker* costante e specifico dei parkinsonismi atipici. L'associazione di questo reperto all'ipometabolismo della porzione superiore del verme cerebellare depone per l'**MSA**; la ridotta captazione del mesencefalo e dei lobi frontali è caratteristica della **PSP**; una netta ipocaptazione di un emisfero rispetto all'altro (sia della corteccia sia delle strutture sottocorticali) è a favore di un sospetto diagnostico di **CBD**; un diffuso ipometabolismo con marcata riduzione della captazione a livello della corteccia occipitale è indicativa della **Malattia a corpi di Lewy** (*Lewy Body Disease*, LBD).

La **PET con ^{18}F -Dopa** ha storicamente fornito la prima dimostrazione in vivo di danno del sistema dopaminergico in pazienti con MP. La ^{18}F -Dopa è un analogo radiomarcato della L-Dopa. Viene captata dalle terminazioni dopaminergiche nigro-striatali e successivamente metabolizzata a ^{18}F -dopamina dall'enzima dopa-decarbossilasi, permettendo di ottenere informazioni sulle funzioni enzimatiche residue e sulle capacità di immagazzinamento nelle vescicole neurotrasmettitoriali dei terminali presinaptici delle cellule dopaminergiche della *substantia nigra*. Nel paziente parkinsoniano, la PET con ^{18}F -Dopa mostra un'asimmetria nei valori di captazione tra i gangli della base dei due lati: tale asimmetria riflette l'asimmetria clinica e i minori valori di captazione sono controlaterali al lato maggiormente affetto dal punto di vista sintomatico. Nell'ambito dei gangli della base dello stesso lato, i minori livelli di captazione si riscontrano nella parte posteriore del *putamen*; la testa del caudato e la porzione ventrale dello striato presentano valori di captazione solo lievemente ridotti nelle fasi iniziali di malattia (*figura 4*). Il grado di captazione del radiotracciante si correla strettamente con il numero di cellule residue nella *substantia nigra* e con la gravità del quadro motorio, in particolare con il grado di rigidità e di bradicinesia. Le prime manifestazioni cliniche di MP sembrano comparire quando la captazione di ^{18}F -Dopa a livello striatale si è già ridotta del 50 per cento rispetto ai valori normali: ne risulta come questa metodica possa permettere l'identificazione di un parkinsonismo in fase precoce o addirittura preclinica.

L'utilizzo della PET con ^{18}F -Dopa è oggi riservato alla diagnosi differenziale tra MP ed entità cliniche che possono condividerne alcuni aspetti clinici, come il tremore essenziale benigno e le distonie. Un altro utilizzo, in termini di diagnosi differenziale, è tra MP e parkinsonismi secondari non associati a degenerazione nigro-striatale. La PET con ^{18}F -Dopa non è, invece, indicata nella diagnosi differenziale tra MP e parkinsonismi atipici.

Tomografia computerizzata ad emissioni di singoli fotoni (SPECT) cerebrale

Il tracciante SPECT più comunemente utilizzato nei pazienti parkinsoniani è il ^{123}I -iofluopane. Lo iofluopane, analogo della cocaina, forma un legame ad elevata affinità con il **trasportatore pre-sinaptico della dopamina (DAT)** così da poter essere utilizzato come marcatore sostitutivo per esaminare l'integrità dei neuroni dopaminergici nigrostriatali.

Come per la PET con ^{18}F -Dopa, anche la scintigrafia con ^{123}I -iofluopane permette di rilevare nel paziente parkinsoniano un'asimmetria tra i valori di captazione dei nuclei striati dei due lati (la minore captazione è controlaterale al lato maggiormente colpito dai sintomi di malattia) e, all'interno di ogni nucleo striato,

una differente captazione tra caudato e *putamen* (il *putamen* ha valori di captazione solitamente più bassi rispetto al caudato) (*figura 5*). Una riduzione della captazione, di almeno il 40 per cento rispetto ai soggetti di controllo, è riscontrabile già nelle prime fasi di malattia e addirittura in fase presintomatica.

La SPECT cerebrale con ^{123}I -iofluopane presenta una sensibilità del 98 per cento e una specificità del 94 per cento nella diagnosi di MP; come la PET, non rappresenta tuttavia una pratica routinaria nella diagnosi di MP e viene solitamente riservata ai casi di diagnosi differenziale più difficili. L'indicazione principale per l'utilizzo di questo esame è la diagnosi differenziale con il tremore essenziale (le immagini fornite dal DaTSCAN permettono di discriminare in circa il 90 per cento le due condizioni), con le condizioni distoniche e con i parkinsonismi su base vascolare e iatrogena. L'esame non consente la diagnosi differenziale tra MP idiopatica e parkinsonismi atipici.

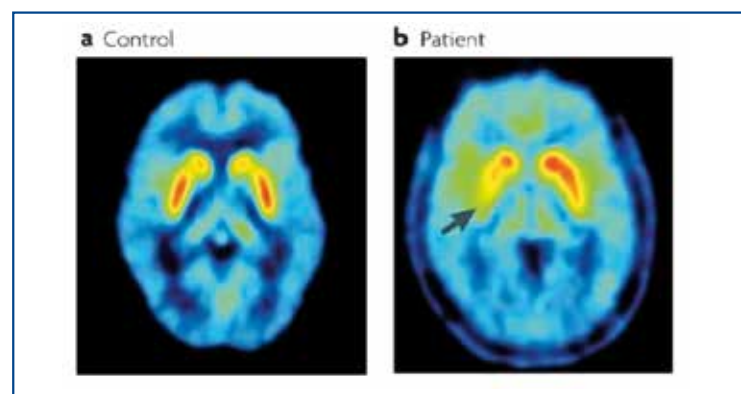
Ecografia transcranica (*Transcranial sonography*, TCS)

L'accumulo di ferro nella *substantia nigra* dei pazienti parkinsoniani è un marcatore precoce di malattia e può essere rilevato dalle tecniche ecografiche come segnale iperecogeno all'interno del tessuto mesencefalico (*figura 6*). La TCS è una metodica non invasiva che utilizza la finestra acustica temporale per esplorare le caratteristiche sonografiche della *substantia nigra* del paziente parkinsoniano. Recenti studi riportano come la TCS abbia una sensibilità del 91 per cento e una specificità dell'82 per cento nella diagnosi di MP. L'iperecogenicità della *substantia nigra* sembra una caratteristica comune sia alla MP che ai parkinsonismi atipici; il contemporaneo rilevamento della ecogenicità del nucleo lenticolare e del *raphe* mediano e la misurazione delle dimensioni del terzo ventricolo oggi vengono indicati come fonti di informazioni per distinguere la MP dai parkinsonismi atipici e discriminare tra di loro quest'ultimi.

Diversi limiti vengono tuttavia riconosciuti e limitano la diffusione della metodica nella pratica clinica:

- ◆ una iperecogenicità della *substantia nigra* sarebbe presente anche nel 17 per cento dei pazienti con tremore essenziale e nel 10 per cento dei pazienti sani;
- ◆ in circa il 10 per cento dei pazienti la finestra acustica temporale non è ottimale per l'esecuzione dell'esame;

PET con ^{18}F -Dopa

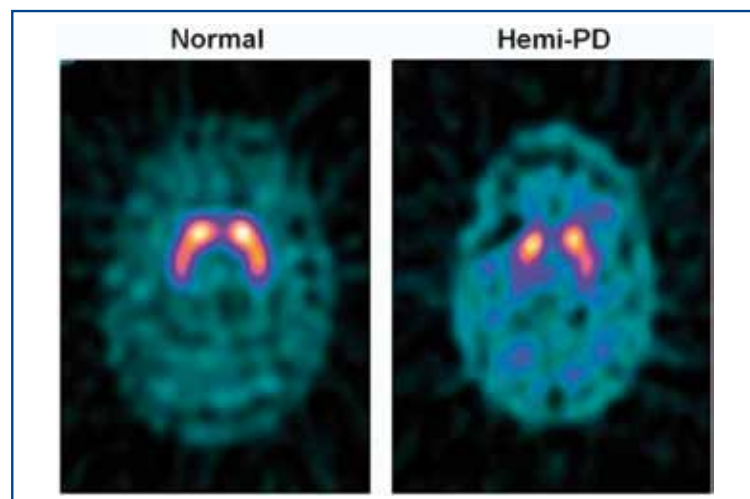


A sinistra individuo sano con normali livelli di captazione della ^{18}F -Dopa; a destra individuo affetto da MP con sintomatologia prevalente all'emisfero sinistro: si osserva una ridotta captazione del radiofarmaco nella parte posteriore del putamen di destra (freccia nera) (da Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, Rodriguez-Oroz MC, Lehericy S, Bergman H, Agid Y, DeLong MR, Obeso JA. *Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease*. *Nature Reviews Neuroscience*. 2010; 11, 760-772).

Figura 4

◆ la TCS non è poi in grado di fornire correlazioni con gli aspetti clinici; le dimensioni dell'iperecogenicità della *substantia nigra* non correlano infatti con la gravità della compromissione motoria nei campioni di pazienti finora studiati.

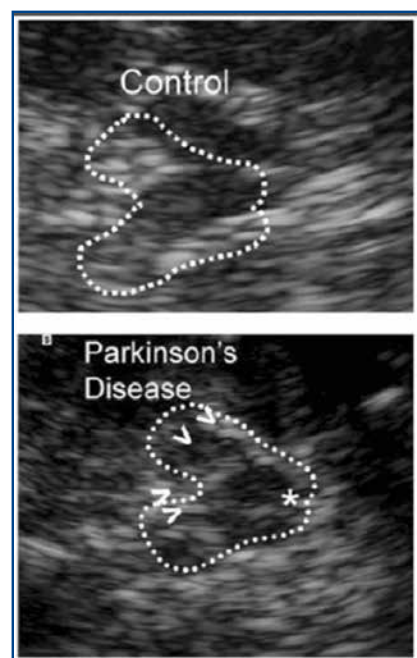
SPECT con ^{123}I -Ioflupane (DaT-SCAN)



A sinistra individuo sano con normali livelli di captazione di ^{123}I -Ioflupane; a destra individuo affetto da MP con sintomatologia prevalente all'emilato sinistro: si osserva una ridotta captazione del radiofarmaco nella parte posteriore di entrambi i putamen, con captazione minore nel putamen di destra (da *Parkinson's Biomarkers and Rating Scales. A Train Education*, http://www.atrainceu.com/course-module/2441019-143_parkinsons-module).

Figura 5

Studio di ecografia transcranica



In alto, in un paziente sano, normale ecogenicità della SN; in basso iperecogenicità della *substantia nigra* in un soggetto affetto da MP. (da Berg D, Siefker C, Becker G. *Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings*. *J. Neurol.* 2001; 248, 684–689).

Figura 6

ULTERIORI STRUMENTI DIAGNOSTICI PER LA DIAGNOSI DI MP

Negli ultimi decenni, alle tecniche diagnostiche tradizionali si sono affiancate nuove indagini. Si tratta di metodiche attualmente utilizzate prevalentemente in ambito di ricerca ma che, in un futuro non particolarmente lontano, sapranno sicuramente fornire un prezioso contributo nel campo della diagnostica differenziale. L'**analisi dei marcatori liquorali** è una metodica ampiamente utilizzata nello studio delle patologie demenziali; la scarsa conoscenza degli specifici marcatori ne ha limitato l'utilizzo nella diagnostica della MP e dei parkinsonismi fino a oggi. Moderne e crescenti evidenze hanno tuttavia aperto nuovi scenari. I livelli di α -sinucleina liquorale sono significativamente ridotti nella MP e il dosaggio di questo marcatore presenta una sensibilità dell'88 per cento e una specificità del 40 per cento nella diagnosi di questa patologia. L' α -sinucleina appare ridotta anche nei pazienti affetti da LBD e MSA. Bassi livelli liquorali di proteina β -amiloide sono tuttavia caratteristici della LBD e consentono di discriminare questa condizione dalla MP associata a problematiche cognitive; questo stesso marcatore, qualora rinvenuto a bassi dosaggi nel liquor, permette di predire il decadimento cognitivo in un paziente con recente diagnosi di MP. L'analisi del liquido cerebrospinale risulta utile anche nella diagnostica differenziale tra MP e PSP; i pazienti affetti da quest'ultima condizione presentano solitamente un basso rapporto tra le concentrazioni dell'isoforma della proteina *tau* avente massa molecolare di 33 kDa e quelle dell'isoforma con massa molecolare pari a 55 kDa.

La **scintigrafia con ^{123}I -metaiodiobenzilguanidina (^{123}I -MIBG)** è una metodica tradizionalmente utilizzata per lo studio delle patologie cardiache e per la diagnosi precoce di alcuni tumori neuroendocrini. La dimostrazione di una significativa denervazione noradrenergica post-gangliare a livello cardiaco in corso di MP ne ha prodotto l'indicazione per lo studio delle patologie della sfera extrapiramidale. Il tracciante metaiodiobenzilguanidina è un analogo della noradrenalina; viene captato da uno specifico trasportatore all'interno delle terminazioni nervose ortosimpatiche post-gangliari dirette al cuore e immagazzinato all'interno di granuli. Negli individui affetti da MP, indipendentemente dalla presenza o meno di segni riconducibili a disfunzione del sistema nervoso autonomo, è possibile riscontrare una progressiva perdita dell'innervazione adrenergica diretta al cuore; ne consegue come la captazione di ^{123}I -MIBG diminuisca in corso di patologia. La SPECT con ^{123}I -MIBG può essere oggi utilizzata

Scala di Hoehn e Yahr (1967)

Stadio	Descrizione
1	Localizzazione soltanto monolaterale, con compromissione funzionale minima o assente
2	Compromissione bilaterale, senza alterazione dell'equilibrio
3	Primi segni di compromissione dei riflessi di postura, evidenziati da instabilità che si manifesta quando il paziente si gira o dal <i>pull test</i> . Il paziente è parzialmente limitato nelle sue attività, ma può avere qualche possibilità di lavoro in rapporto al suo tipo di professione. È in grado di condurre una vita autonoma e la disabilità è lieve o moderata
4	Patologia gravemente disabilitante; il paziente è ancora in grado di camminare e stare in piedi senza assistenza
5	Confinato a letto o sulla sedia a rotelle, a meno che non sia aiutato

Tabella 1

per la diagnosi differenziale con l'MSA e la PSP, essendo queste condizioni non associate a depauperamento dell'innervazione adrenergica del cuore e dunque non contraddistinte da una significativa riduzione della captazione di questo radio-tracciante. La metodica non si presenta in grado di discriminare la MP dalla LBD. Le **indagini genetiche** sono abitualmente praticate in quei casi in cui forte è il sospetto di parkinsonismo monogenetico; le condizioni che più comunemente suggeriscono un'eziologia geneticamente determinata sono l'esordio

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Ogni parametro deve essere valutato con un punteggio da 0 a 4, dove 0 è assenza del disturbo, 4 è il più alto livello di compromissione.

Ecco come viene assegnato il punteggio:

- 0 = Disturbo assente
- 1 = Disturbo lieve o infrequente;
- 2 = Disturbo lieve ma persistente oppure moderato ma presente in maniera intermittente.
- 3 = Disturbo di entità moderata presente per la maggior parte del tempo
- 4 = Disturbo marcato e presente per la maggior parte del tempo

I. CAPACITÀ COGNITIVE, COMPORTAMENTO E UMORE

1. Deterioramento Mentale
2. Disordini del Pensiero
3. Depressione
4. Motivazioni/Iniziativa

Tot. Capacità cognitive, comportamento e umore da 0 a 16

II. ATTIVITÀ DELLA VITA QUOTIDIANA

5. Linguaggio
6. Salivazione
7. Deglutizione
8. Scrittura
9. Tagliare cibi e usare utensili
10. Vestirsi
11. Igiene
12. Girarsi nel letto e aggiustarsi le coperte
13. Cadute
14. *Freezing* durante la marcia
15. Marcia
16. Tremore
17. Disturbi sensoriali correlati al parkinsonismo

Tot. Attività, vita quotidiana da 0 a 52

III. VALUTAZIONE MOTORIA

18. Linguaggio
19. Espressione Facciale
20. Tremore a riposo
21. Tremore alle mani
22. Rigidità
23. Destrezza digitale
24. Movimenti delle mani
25. Movimenti rapidi alternanti delle mani
26. Agilità dei piedi
27. Alzarsi da una sedia
28. Postura
29. Marcia
30. Stabilità posturale
31. Bradicinesia e Ipcinesia

Tot. Valutazione motoria da 0 a 56

IV. COMPLICAZIONI DELLA TERAPIA (NELL'ULTIMA SETTIMANA)

- A. Discinesie da 0 a 13
 - B. Fluttuazioni Cliniche da 0 a 7
 - C. Altre Complicazioni da 0 a 3
- Totale Complicazioni Terapia da 0 a 23
Punteggio totale UPDRS da 0 a 147

Insieme all'UPDRS si considerano anche la Scala di Hoehn e Yahr e quella per le attività della vita quotidiana di Schwab e England, modificata 100-0%.

Tabella 2

precoce e la presenza di una familiarità per malattia. Una trasmissione verticale della malattia (dai genitori ai figli) indirizza verso le forme autosomiche dominanti. L'analisi molecolare indicata in questo caso mira a ricercare le mutazioni del gene *LRRK2*; è utile ricordare che, a causa del fenomeno della penetranza variabile di questo gene, la malattia spesso interessa il paziente senza che una precisa familiarità sia descritta. Laddove la malattia ricorra tra fratelli e sorelle, risparmiando le generazioni precedenti, è immaginabile una trasmissione autosomica recessiva. Il gene che per primo dovrebbe essere "screenato" in questo caso è *parkin*, soprattutto quando il quadro clinico si arricchisce di un

Scala di Hoehn e Yahr, modificata

- ◆ Stadio 0 = Nessun segno di malattia
- ◆ Stadio 1 = Malattia unilaterale.
- ◆ Stadio 1.5 = Interessamento unilaterale con coinvolgimento assiale
- ◆ Stadio 2 = Malattia bilaterale, senza compromissione dell'equilibrio
- ◆ Stadio 2.5 = Malattia bilaterale lieve, con recupero al pull test.
- ◆ Stadio 3 = Malattia da lieve a moderata; alcune instabilità posturali; fisicamente indipendente.
- ◆ Stadio 4 = Disabilità grave; ancora in grado di deambulare o di stare in piedi senza assistenza
- ◆ Stadio 5 = Obbligato alla sedia a rotelle o costretto al letto se non assistito

Tabella 3

Scala per le attività della vita quotidiana di Schwab e England, modificata

Considera il livello di dipendenza del soggetto con malattia di Parkinson dall'ambiente familiare e fornisce una valutazione globale della disabilità e della dipendenza causate dalla malattia.

- ◆ 100% = Completamente indipendente; in grado di svolgere tutti i compiti, senza lentezza o difficoltà; sostanzialmente normale.
- ◆ 90% = Completamente indipendente; in grado di svolgere tutti i lavori con un certo grado di lentezza e difficoltà; il soggetto inizia a essere consapevole di alcune difficoltà.
- ◆ 80% = Completamente indipendente nella maggior parte dei lavori, anche se impiega il doppio del tempo; consapevole delle difficoltà e della lentezza.
- ◆ 70% = Non completamente indipendente; aumentano le difficoltà in alcune attività.
- ◆ 60% = Può svolgere la maggior parte delle attività, ma con estrema lentezza e molti sforzi; alcuni dei compiti diventano impossibili.
- ◆ 50% = Sempre più dipendente; compare difficoltà per ogni attività.
- ◆ 40% = Molto dipendente; deve essere assistito in tutte le attività; solo pochi compiti possono essere gestiti in autonomia.
- ◆ 30% = Necessita di molto aiuto; di tanto in tanto qualche attività può essere iniziata o svolta senza aiuto.
- ◆ 20% = Nessuna attività può essere effettuata in autonomia; solo per alcune attività può essere sufficiente un piccolo aiuto; è presente un notevole grado di invalidità.
- ◆ 10% = Totalmente dipendente e invalido.
- ◆ 0% = Costretto a letto; compromesse le funzioni vegetative in particolare quelle sfinteriche e la deglutizione.

Tabella 4

esordio giovanile e della comparsa precoce di distonie o di ipercinesie indotte da L-dopa. Per una trattazione più ampia delle forme monogenetiche di parkinsonismo, si rimanda al modulo 2 già pubblicato.

SCALE DI VALUTAZIONE

Differenti scale sono state proposte sia per la valutazione della gravità e della progressione della MP sia per misurare l'impatto della malattia sulla qualità di vita del paziente. Attraverso alcune di queste scale è possibile anche determinare l'eleggibilità di un soggetto affetto da MP a partecipare a una ricerca clinica. La scala più semplice per valutare la gravità della MP è quella di **Hoehn e Yahr**, usata per descrivere i sintomi della progressione della MP (*tabella 1*). Pubblicata nel 1967 da Melvin Yahr e Margaret Hoehn comprendeva gli stadi da 1 a 5, successivamente modificata con l'aggiunta degli stadi 1,5 e 2,5, per valutare le fasi intermedie della malattia (*tabella 3*). Questa scala si è dimostrata poco sensibile ai mutamenti della malattia e all'analisi dell'efficacia dei differenti interventi terapeutici.

Nel 1987 fu costituito un comitato di esperti con l'obiettivo di elaborare uno strumento di misura unificato, anche per superare la grande variabilità e la scarsa adeguatezza delle scale sino ad allora proposte (Fahn e Elton, 1987). Venne così proposta una nuova scala definita *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). Questo sistema di valutazione (*tabella 2*) comprende quattro differenti sezioni (stato mentale, attività della vita quotidiana, segni motori, complicanze della terapia farmacologica); la scala è completata da altre due valutazioni, la Hoehn e Yahr modificata (*tabella 3*) e la Schwab e England (*tabella 4*). La scala

di Schwab e England valuta il livello globale della disabilità e della dipendenza causate dalla malattia e, in particolare, la dipendenza del soggetto dall'ambiente familiare, fornendo una valutazione compresa tra 100 e 0 per cento.

Della UPDRS esiste una versione più recente (Goetz et al, 2003), che è attualmente lo strumento più utilizzato per valutare la gravità e la progressione della malattia ed è in particolare impiegata negli studi clinici. La nuova versione dell'UPDRS, promossa dalla *Movement Disorder Society* (MDS), denominata MDS-UPDRS (*Movement Disorders Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale*), si compone di quattro parti.

◆ **Parte I:** incentrata sulle esperienze non-motorie della vita quotidiana, valuta l'impatto dei disturbi non-motori sulle attività di vita quotidiana dei pazienti; è a sua volta divisa in due sezioni, la prima più complessa compilata dal valutatore e la seconda, che comprende domande su esperienze non motorie, compilata dallo stesso paziente coadiuvato, se necessario, dal *caregiver*.

◆ **Parte II:** valuta le esperienze motorie della vita quotidiana.

◆ **Parte III:** è basata sulla valutazione motoria.

◆ **Parte IV:** si occupa delle complicanze motorie.

Vi sono infine altre scale di valutazione che indagano non solo sullo stato funzionale, ma anche sulle ricadute psicosociali della malattia e sulla sua qualità di vita del paziente. Tra queste scale sono presenti il **PDQ-39** (*Parkinson's Disease Questionnaire*), costituito da 39 domande e il più breve PDQ-8, che valutano vari aspetti della vita del soggetto con MP, come le attività di tutti i giorni, la motilità, il benessere, gli aspetti cognitivi, il sostegno sociale e la presenza di disagi fisici.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali. È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

TEST

1) COME VIENE EFFETTUATA LA DIAGNOSI DI CERTEZZA DELLA MALATTIA DI PARKINSON?

- Esame autoptico
- Risonanza magnetica encefalo
- SPECT cerebrale
- Sulla base della presenza dei quattro segni cardinali della malattia

2) QUAL È IL TRACCIANTE SPECT PIÙ COMUNEMENTE USATO PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA DI PARKINSON?

- ¹²³I-iofluopane
- ¹⁸F-Dopa
- 2-deossi-2-[¹⁸F] fluoro-D-glucosio
- Carbonio-11 (C-HTP)

3) IL TRACCIANTE SPECT PIÙ COMUNEMENTE UTILIZZATO NEI SOGGETTI CON MALATTIA DI PARKINSON SI LEGA A:

- Trasportatore pre-sinaptico della dopamina
- Recettori post-sinaptici per la dopamina
- Terminazioni dopaminergiche nigro-striatali
- Recettori pre e post-sinaptici per la dopamina

4) L'IPOCAPTAZIONE DEI GANGLI DELLA BASE RAPPRESENTA UN MARKER COSTANTE E SPECIFICO

- Dei parkinsonismi atipici
- Della malattia di Parkinson
- Dell'idrocefalo triventricolare
- Delle patologie da accumulo di ferro (m. di Wilson, NBIA)

5) LA SCALA DI VALUTAZIONE HOEHN E YAHR HA UN MINIMO E UN MASSIMO COMPRESO TRA:

- 1 e 5
- 0 e 5
- 1 e 10
- 0 e 7

6) LA SCALA PER LE ATTIVITÀ DELLA VITA QUOTIDIANA DI SCHWAB E ENGLAND

- Valuta la dipendenza del soggetto con malattia di Parkinson
- Ha un valore di normalità pari a 0
- Valuta i disturbi motori e i disturbi non motori
- Valuta prevalentemente la qualità di vita del soggetto con malattia di Parkinson