

PARKINSONISMI DEGENERATIVI E VASCOLARI

Anna De Rosa

Università degli Studi di Napoli Federico II
Dipartimento di Neuroscienze,
Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche



Parkinsonismo

REVIEW

MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease

Movement Disorders,

Presenza di bradicinesia con
almeno uno dei seguenti segni

- tremore a riposo
- rigidità

Postuma, *Mov Disord* 2015



Parkinsonismo

REVIEW

MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease

Movement Disorders,



AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.
BY
JAMES PARKINSON,
MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS.
LONDON:
PRINTED BY W. BISHOP AND SONS,
FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW,
1817.

Box 1 | MDS diagnostic criteria for Parkinson disease

Step 1: diagnosis of parkinsonism (core feature)

- Presence of bradykinesia as a slowness of movement and a decrement in amplitude or speed (or progressive hesitations or halts) as movements are continued
- In combination with at least one of: rigidity and/or rest tremor

Step 2: determining Parkinson disease as the cause of parkinsonism with two levels of diagnostic certainty

Diagnosis of clinically established Parkinson disease requires all three of the below parameters:

- Absence of absolute exclusion criteria. These criteria include clinical or imaging evidence for alternate diagnoses of parkinsonism, such as atypical parkinsonism, drug-induced parkinsonism or essential tremor.
- Two or more supportive criteria. These include L-DOPA responsiveness, the presence of classic rest tremor, the presence of L-DOPA-induced dyskinesias, the presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy.
- No red flags. This refers to features that are unusual but not absolutely exclusionary for Parkinson disease, for example, the rapid progression of gait impairment that requires wheelchair use or the development of severe autonomic failure within 5 years after onset.

Diagnosis of clinically probable Parkinson disease requires:

- Absence of absolute exclusion criteria (mentioned above)
- Presence of red flags (mentioned above) that are counterbalanced by supportive criteria

For a full listing of absolute exclusion criteria, red flags and supportive criteria see REF. 118.

Parkinsonismi degenerativi

III. Heredodegenerative parkinsonism

- Hereditary juvenile dystonia–parkinsonism
- Autosomal dominant Lewy body disease
- Huntington disease
- Wilson disease
- Hereditary ceruloplasmin deficiency
- Neurodegeneration with brain iron accumulation
- Aceruloplasminemia
- Neuroferritinopathy
- Pantothenate kinase associated neurodegeneration (PKAN)
- PLA2G6 associated neurodegeneration (PLAN)
- Fatty acid hydroxylase associated neurodegeneration (FAHN)
- ATP13A2 mutation (Kufor–Rakeb disease) and lysosomal disorders
- Woodhouse–Sakati syndrome (WSS)
- Olivopontocerebellar and spinocerebellar degenerations
- Spinocerebellar ataxia (SCA) type 2, 3, 6, 12, 21
- Frontotemporal dementia
- Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease
- Familial progressive subcortical gliosis
- Lubag (X-linked dystonia–parkinsonism)
- Familial basal ganglia calcification
- Mitochondrial cytopathies with striatal necrosis
- Ceroid lipofuscinosis
- Familial parkinsonism with peripheral neuropathy
- Parkinsonian-pyramidal syndrome
- Neuroacanthocytosis
- Hereditary hemochromatosis

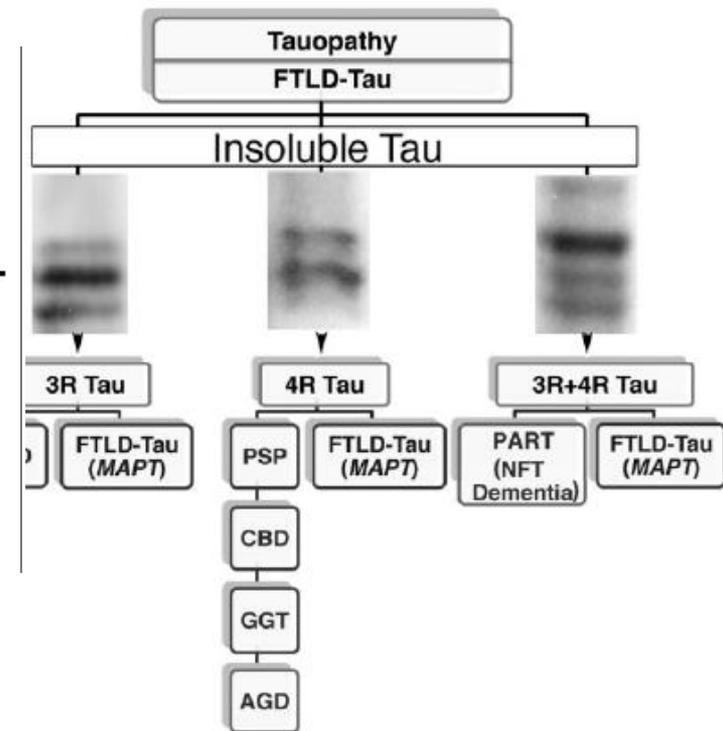
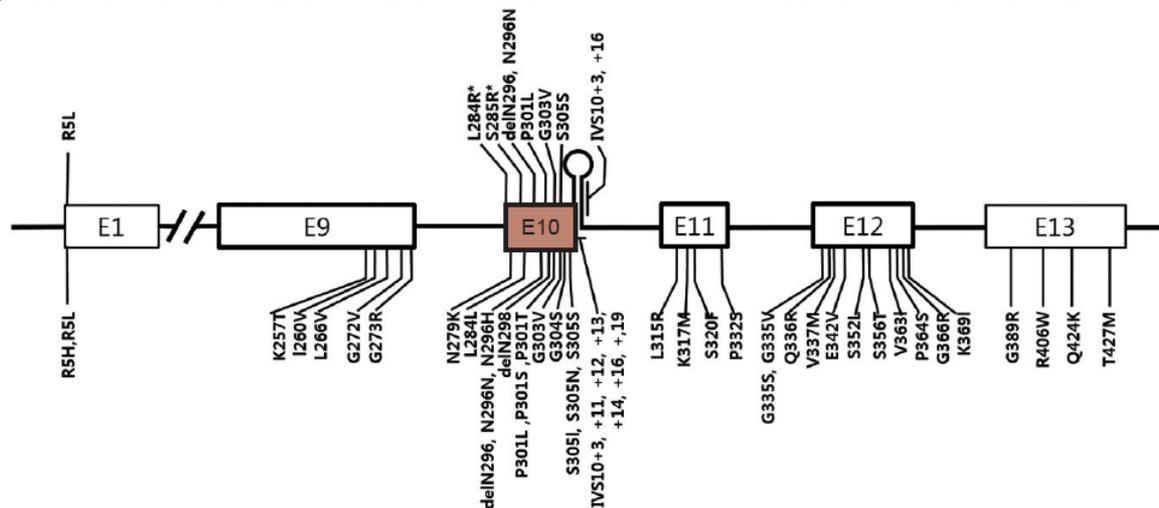
Parkinsonismi degenerativi

Classification of APDs according to protein aggregation

Synucleinopathies	Tauopathies
Parkinson's disease dementia	Progressive supranuclear palsy Richardson's syndrome PSP-parkinsonism Pure akinesia Corticobasal syndrome
Dementia with Lewy bodies	Corticobasal degeneration Richardson's syndrome Corticobasal syndrome Frontotemporal dementia Progressive nonfluent aphasia
Multiple system atrophy Parkinsonian variant (MSA-P) Cerebellar variant (MSA-C)	

Parkinsonismi degenerativi

Tauopatie



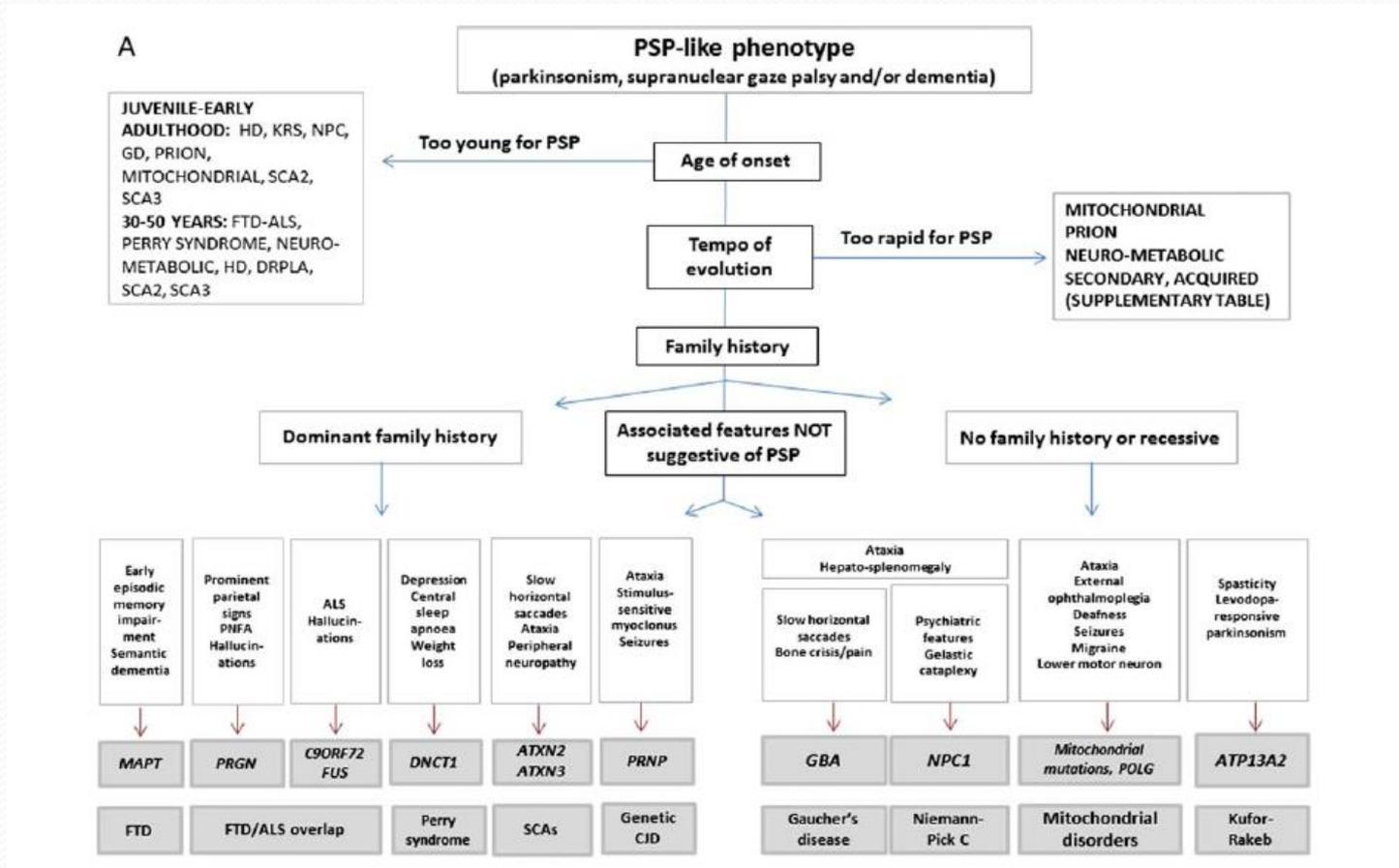
Paralisi Sopranucleare Progressiva

Epidemiologia

- Prevalenza 5.8–6.5/100.000
- Incidenza aumenta con l'età, da 1.7 tra i 50 e 59 anni, a 14.7 tra gli 80 ai 99 anni
- RS forma più frequente
 - 50% dei casi autoptici
 - Età media di esordio: 65-68 anni
 - Prevalenza nel sesso maschile
 - Durata media di malattia 6-10 anni
- PSP-P: fino ad 1/3 dei casi
- Altre varianti: <5% dei casi



Paralisi sopranucleare progressiva



Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria

- PSP-RS
- PSP-OM
- PSP-IP
- PSP-P
- PSP-SL
- PSP-F
- PSP-PGF
- PSP-CBS
- PSP-C

Diagnostic Certainty	Definition	Combinations	Predominance Type	Abbreviation
Definite PSP	Gold standard defining the disease entity	Neuropathological diagnosis	Any clinical presentation	def. PSP
Probable PSP	Highly specific, but not very sensitive for PSP <i>Suitable for therapeutic and biological studies</i>	(O1 or O2) + (P1 or P2)	PSP with Richardson's syndrome	prob. PSP-RS
		(O1 or O2) + A1	PSP with progressive gait freezing	prob. PSP-PGF
		(O1 or O2) + (A2 or A3)	PSP with predominant parkinsonism	prob. PSP-P
Possible PSP	Substantially more sensitive, but less specific for PSP <i>Suitable for descriptive epidemiological studies and clinical care</i>	(O1 or O2) + C2	PSP with predominant frontal presentation	prob. PSP-F
		O1	PSP with predominant ocular motor dysfunction	poss. PSP-OM
		O2 + P3	PSP with Richardson's syndrome	poss. PSP-RS
		A1	PSP with progressive gait freezing	poss. PSP-PGF
		(O1 or O2) + C1	PSP with predominant speech/ language disorder ^a	poss. PSP-SL
Suggestive of PSP	Suggestive of PSP, but not passing the threshold for possible or probable PSP <i>Suitable for early identification</i>	(O1 or O2) + C3	PSP with predominant CBS ^a	poss. PSP-CBS
		O2 or O3	PSP with predominant ocular motor dysfunction	s.o. PSP-OM
		P1 or P2	PSP with predominant postural instability	s.o. PSP-PI
		O3 + (P2 or P3)	PSP with Richardson's syndrome	s.o. PSP-RS
		(A2 or A3) + (O3, P1, P2, C1, C2, CC1, CC2, CC3, or CC4)	PSP with predominant parkinsonism	s.o. PSP-P
		C1	PSP with predominant speech/ language disorder	s.o. PSP-SL
C2 + (O3 or P3)	PSP with predominant frontal presentation	C3	PSP with predominant frontal presentation	s.o. PSP-F
			PSP with predominant CBS	s.o. PSP-CBS

Paralisi sopranucleare progressiva

Clinica

	PSP-RS	PSP-P	PSP-PAGF	PSP-CBS	PSP-PNFA	PSP-bvFTD	PSP-C
Rigidity	Axial > limb	Limb > axial	Axial	Limb > axial	+	+	Axial > limb
Early postural instability and/or falls	+++	-	+	-/+	-	-	+++
Early eye movement abnormalities	+++	++	+/-	++	+	+	+++
Early cognitive decline	++	-	-	+++	+++	+++	++
Early frontal behaviour	++	-	-	++	++	+++	++
Non-fluent aphasia and/or apraxia of speech	+	-	-	++	+++	++	-
Limb dystonia	+	+	-/+	+++	+	+	(limb and truncal ataxia)
Pyramidal and Babinski's signs	+	+	+	++	+	+	-
Levodopa response	-	++	-	-	-	-	-
Dysautonomia	-	-	-	-	-	-	-

P.P. donna, 77 a

- Esordio a 73 anni con disturbo della marcia caratterizzato da turbe dell'equilibrio, sbandamenti nella deambulazione e frequenti cadute
- Quasi contemporaneamente comparsa di fotofobia, disfagia, apatia e compromissione delle funzioni cognitive
- La RM dell'encefalo esibita mostra un'atrofia cerebrale diffusa
- L'esame neurologico mostra andatura possibile a piccoli passi solo con appoggio bilaterale, con marcata instabilità posturale, compromissione dell'equilibrio e tendenza alla retropulsione, paralisi sopranucleare dello sguardo verticale ed orizzontale, disartria, ipertono plastico marcato assiale ed agli arti con prevalenza sinistra, severa bradicinesia, presenza di segni di disinibizione frontale (comportamento di perseverazione, utilizzazione) e riflessi arcaici
- Non chiaro beneficio dal trattamento con l-dopa

M. E. 69

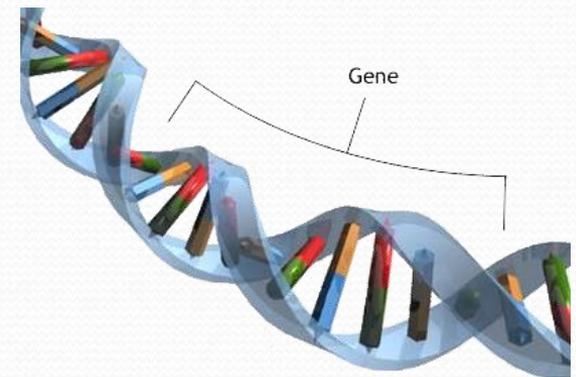
- Ca. 2 anni fa esordio di instabilità motoria con diverse cadute «a statua». Contestualmente problematiche attentive, prassiche e del linguaggio. Progressivo rallentamento motorio con riduzione della destrezza manuale. Descritta nel tempo anche disfagia mista (maggiore per i liquidi) ed ipofonia. Da due anni problemi urinari (negli ultimi 6 mesi incontinenza). Riportata fotofobia
- Esame neurologico: ipofonia, sindrome acinetico-rigida con lieve prevalenza destra, instabilità posturale al pull test, limitazione dello sguardo verticale
- RM encefalo: grado d atrofia nella norma per l' età
- FDG-PET: assenza di deficit di captazione)
- Terapia con 400 mg di levo-dopa: nessun beneficio

Paralisi sopranucleare progressiva Genetica

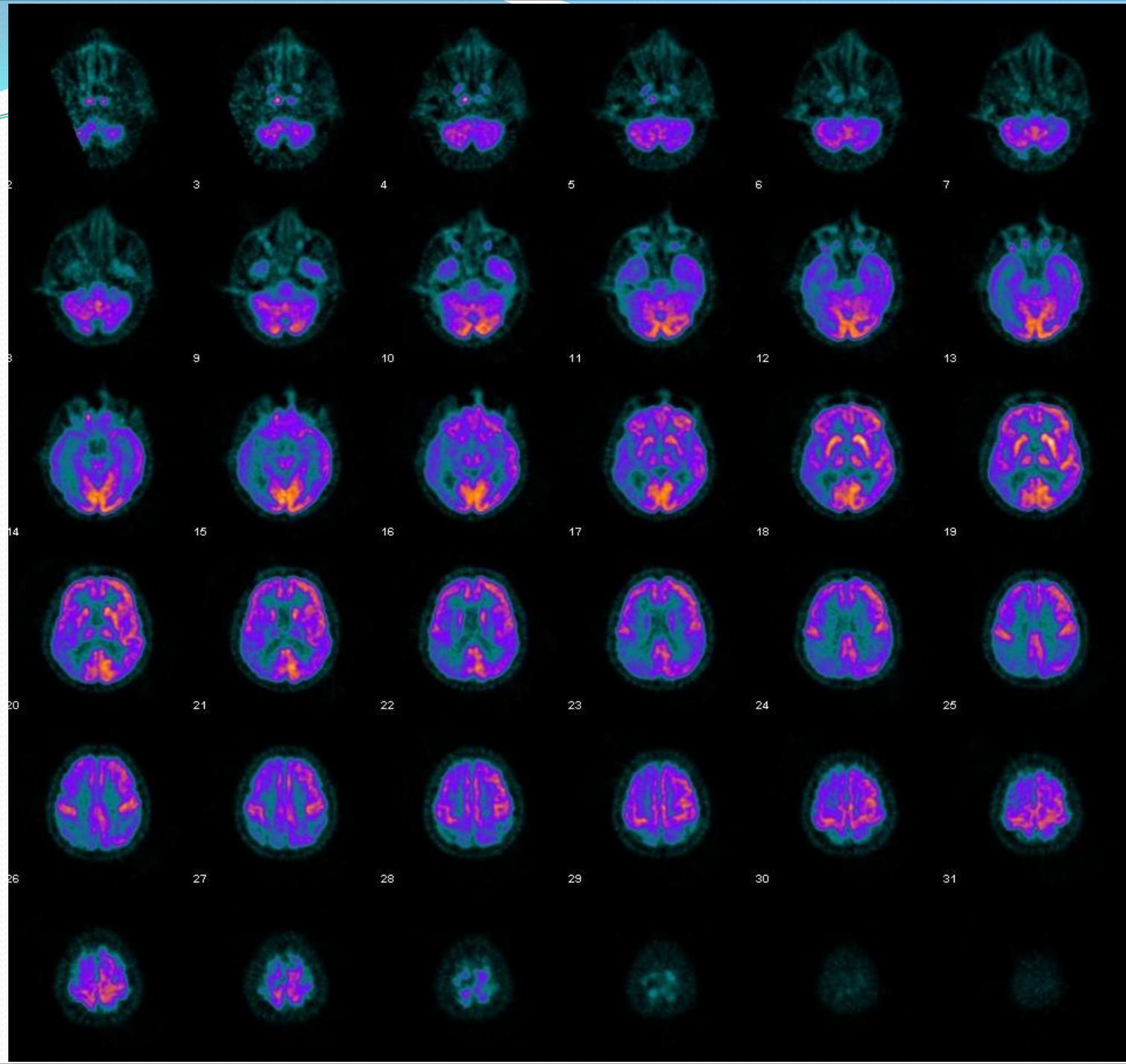
- Mutazioni gene *MAPT*
- Mutazioni gene *LRRK2*

Fattori di rischio

- Aplotipo H1 del gene *MAPT*
- *STX6*, *MOBP*, *MAPT*, e *EIF2AK3*



- L. P. anni 65
- A 63 a. rallentamento dei movimenti ed impaccio motorio agli arti sup. (> sin.). Deficit della memoria recente, depressione del tono dell' umore.
- Esame neurologico: ipomimia, rallentamento deambulazione, camptocormia, rigidità ai 4 arti (> sin.), tremore a riposo e posturale agli arti sup. (> sin. dove ha un carattere irregolare e 'jerky').
- Valutazione neuropsicologica: deficit cognitivi multipli con grave aprassia costruttiva e preminente compromissione delle capacità visuospatiali.
- RM encefalo: nuclei gliotici della S.B. sottocorticale frontoparietale e nucleo-capsulare bilaterale, dilatazione spazi subaracnoidei pericerebrali, asimmetria ventricoli laterali (> dx).
- PET encefalo: ipocaptazione corticale (> dx) con risparmio della corteccia occipitale, modica ipocaptazione striato e talamo di dx.



M.D. anni 66

- A 64 a. rallentamento dei movimenti (> dx), disturbo del linguaggio. Deficit della memoria recente, depressione del tono dell'umore.
- Esame neurologico: ipomimia, rallentamento deambulazione, camptocormia, rigidità e bradicinesia ai 4 arti (> dx)
- RM encefalomarcatamente dilatati gli spazi subaracnoidei pericerebrali alle convessità frontali ed in regione insulare bilateralmente, specie a sinistra, da atrofia corticale. Sistema ventricolare sovratentoriale in asse, asimmetrico per prevalenza del ventricolo laterale sx
- PET encefalo: ipocaptazione corticale (> sx)

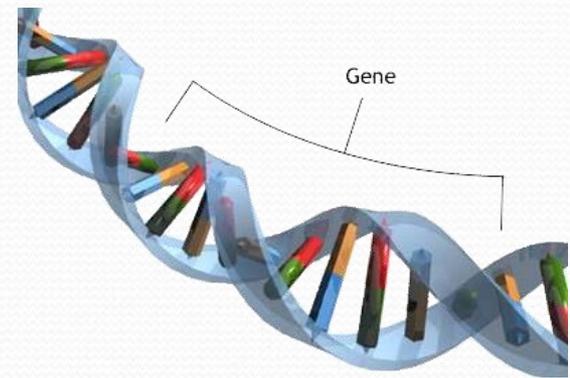
Degenerazione Corticobasale

Genetica

- Mutazioni gene *progranulina*
- Mutazioni gene *MAPT*
- Mutazioni gene *C9orf72*

Fattori di rischio

- Aplotipo H1 del gene *MAPT*
- *KIF13B*
- *SOS1*
- *MOBP*



SINUCLINOPATIE

α -elica

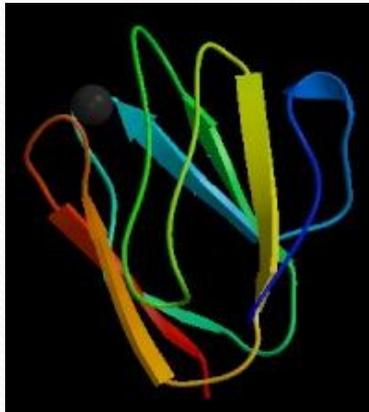


Fattori
ambientali
(stress
ossidativo)

Fattori
genetici
(mutazioni
dell' α -
sinucleina)

Modificazioni
post-
traduzionali

Interazion
e con
altre
proteine
(HSP?)



Protofibrille

Fibrille

β -sheet

ATROFIA MULTISISTEMICA

Epidemiologia

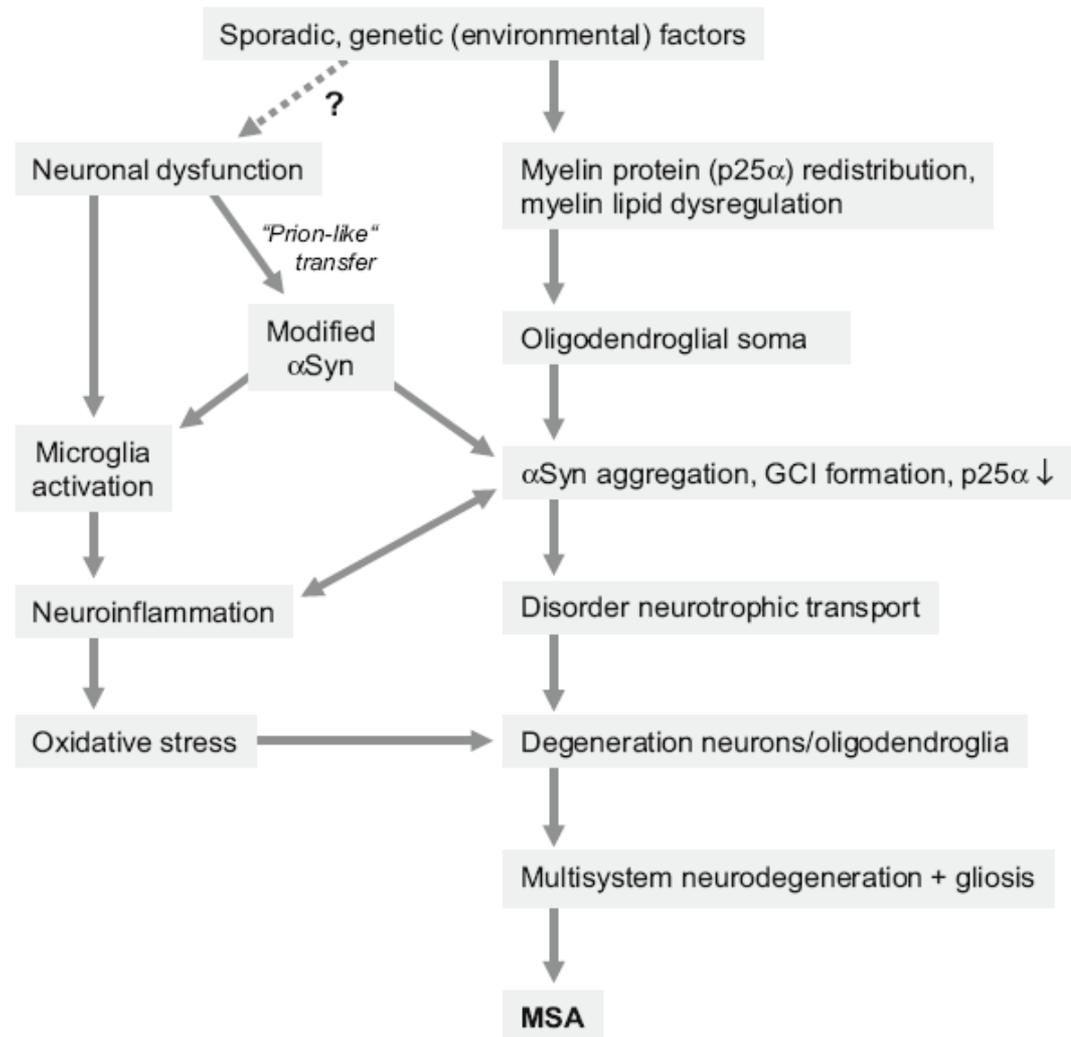
- Prevalenza: 1.9-4.9/100.000
- Incidenza: 0.6/100.000 per anno
- Età media di esordio 54 anni
- Colpisce con uguale frequenza i due sessi
- Durata media di sopravvivenza 7-9 anni
- MSA-P 60% dei casi
- MSA-C: 13% dei casi
- Forme miste 27% dei casi



ATROFIA MULTISISTEMICA

Patogenesi

Oligodendropatia
Neuroinfiammazione
Stress ossidativo
Disfunzione mitocondriale
autofagia



ATROFIA MULTISISTEMICA

Clinica

- Le caratteristiche del **dominio disfunzione autonoma** consistono in ipotensione ortostatica, urgenza minzionale, incontinenza urinaria, disfunzione erettile,
- Le caratteristiche del **dominio parkinsonismo** consistono in rigidità, tremore, bradicinesia, scarsa risposta alla L-Dopa (bradicinesia con almeno 1 degli altri 3)
- Le caratteristiche del **dominio cerebellare** consistono in atassia, disartria, dismetria, nistagmo (atassia con almeno 1 degli altri 3)
- Le caratteristiche del **dominio piramidale** consistono nella presenza del segno di Babinski ed iperreflessia osteotendinea

ATROFIA MULTISISTEMICA

Criteri diagnostici MSA-probabile

Probable MSA

A sporadic, progressive, adult-onset (>30 years) disorder characterised by:

- Autonomic failure involving urinary incontinence (or erectile dysfunction in males) or
- Orthostatic decrease of blood pressure within 3 minutes of standing by at least 30 mm Hg systolic or 15 mm Hg diastolic and either
 - Poorly levodopa-responsive parkinsonism (but with rigidity, tremor, or postural instability) or
 - A cerebellar syndrome (gait ataxia with cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction)

Possible MSA-P or MSA-C

- Babinski sign with hyperreflexia
- Stridor

Possible MSA-P

- Rapidly progressive parkinsonism
- Poor response to levodopa
- Postural instability within 3 years of motor onset
- Gait ataxia, cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction
- Dysphagia within 5 years of motor onset
- Atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, pons, or cerebellum
- Hypometabolism on FDG-PET in putamen, brainstem, or cerebellum

Possible MSA-C

- Parkinsonism (bradykinesia and rigidity)
- Atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, or pons
- Hypometabolism on FDG-PET in putamen
- Presynaptic nigrostriatal dopaminergic denervation on SPECT or PET

ATROFIA MULTISISTEMICA

Criteri diagnostici MSA-Possibile

Possible MSA-P or MSA-C

- Babinski sign with hyperreflexia
- Stridor

Possible MSA-P

- Rapidly progressive parkinsonism
- Poor response to levodopa
- Postural instability within 3 years of motor onset
- Gait ataxia, cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction
- Dysphagia within 5 years of motor onset
- Atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, pons, or cerebellum
- Hypometabolism on FDG-PET in putamen, brainstem, or cerebellum

Possible MSA-C

- Parkinsonism (bradykinesia and rigidity)
- Atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, or pons
- Hypometabolism on FDG-PET in putamen
- Presynaptic nigrostriatal dopaminergic denervation on SPECT or PET

ATROFIA MULTISISTEMICA

Diagnosi –Red Flags

Supporting features

- Orofacial dystonia
- Disproportionate antecollis
- Camptocormia (severe anterior flexion of the spine) with or without Pisa syndrome (severe lateral flexion of the spine)
- Contractures of hands or feet
- Inspiratory sighs
- Severe dysphonia
- Severe dysarthria
- New or increased snoring
- Cold hands and feet
- Pathological laughter or crying
- Jerky, myoclonic postural or action tremor

Non-supporting features

- Classic pill-rolling rest tremor
- Clinically significant neuropathy
- Onset after age 75 years
- Family history of ataxia or parkinsonism
- Dementia (on DSM-IV)
- White matter lesions that suggest multiple sclerosis
- Hallucinations not induced by drugs

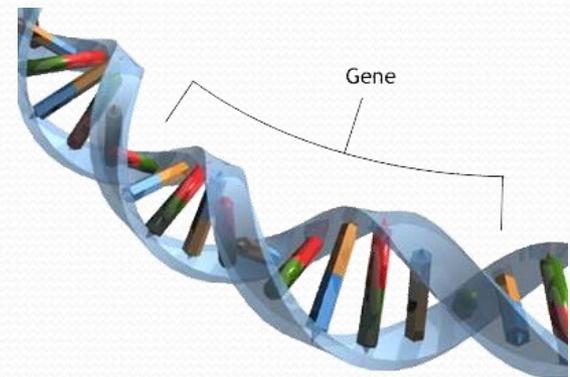


Stefanova, Lancet Neurol
2009

ATROFIA MULTISISTEMICA

Genetica

- Mutazioni gene *COQ10*
- Mutazioni gene *SNCA*
- Polimorfismi in geni di
 - ✓ interleuchina-1A (omozigosità 5 volte il rischio)
 - ✓ interleuchina-1B
 - ✓ interleuchina-8
 - ✓ Molecola di adesione intercellulare-1
 - ✓ TNFand
 - ✓ Alpha-1-antichimotripsina (esordio più precoce e rapida progressione)



Demenza con corpi di Lewy

- Demenza caratterizzata da particolari inclusioni citoplasmatiche (corpi di Lewy)
- Rappresenta il 10-15% dei casi autoptici di demenza
- Compare prima o contemporaneamente al parkinsonismo o entro 1 anno dall'esordio dei disturbi motori
- Prevalenza: 0.7% sopra i 65 anni
- Età media di esordio 75 anni
- Lieve prevalenza nel sesso maschile



Demenza con corpi di Lewy

Clinica

Central features

Deficit progressivo dell'attenzione, funzioni frontali e visospaziali tale da interferire con la vita quotidiana, attività sociali ed occupazionali

Core features

- Parkinsonismo
- Allucinazioni visive, dettagliate, ben strutturate, non da farmaci
- Fluttuazioni della vigilanza e delle prestazioni cognitive

Demenza con corpi di Lewy

CLINICA

Suggestive features

- Sensibilità ai neurolettici
- Disturbi del sonno REM
- Denervazione nigrostriatale alla SPECT

Supportive features

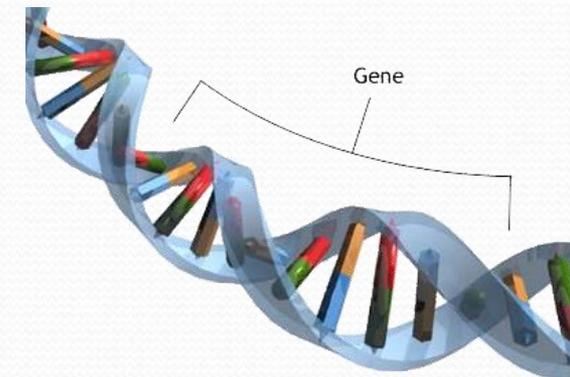
- Allucinazioni uditive
- Delusioni
- Disautonomia: cadute, sincopi, incontinenza urinaria
- Depressione
- Ridotto uptake alla spect o ridotto metabolismo alla pet a sede occipitale
- Anomali reperti alla scintigrafia miocardica con MIBG
- Anomalie lente all'EEG sulle aree temporali
- Integrità delle strutture temporali mediali



Demenza con corpi di Lewy

GENETICA

- Mutazioni del gene *SNCA* (triplicazioni)
- Mutazioni del gene *LRRK2*
- Mutazioni del gene *SCARB2*
- Nuovo locus per una forma familiare chromosome 2q35–q3 (PARK11)
- Mutazioni del gene *GBA* (fattore di rischio)
- Allele $\epsilon 4$ di APOE (fattore di rischio)



Parkinsonismi degenerativi

Red flags

Atypical features

- Poor response to at least 900 mg total daily dose of levodopa
- Rapidly progressive course of parkinsonism
- Early falls
- Early dysphagia
- Other neurological signs (e.g., upper motoneuron findings, cerebellar features, supranuclear gaze palsy)
- Early dysautonomia
- Early prominent cognitive impairment or dementia
- Early prominent behavioural changes
- Early prominent language changes
- Apraxia
- Early psychotic features

Parkinsonismi degenerativi

Clinica a confronto

Patients characteristics	Williams et al. (5) RS	Williams et al. (5) PSP-P	Williams et al. (7) PAGF	Williams and Lees (6) MSA	Williams & Lees (6) PD
N (M/F)	56 (8/6)	33 (6/3)	7 (NS)	90 (41/49)	444 (273/171)
Age at disease onset (y)	66.1*	66.4	61	56	60.5
Disease duration (y)	6	9	13	8.1	15.8
Age at death (y)	72.1	75.5	ns	64.4	76.2
Falls	+++	—	—	++	—
Postural instability	+++	++	+	+	—
Bradykinesia	+	+++	—	—	+++
Rest tremor	+	++	—	—	+++
Asymmetric onset	+	++	—	—	+++
Pyramidal tract signs	+	+	—	+ / + + -	—
Gait freezing	—	—	++	—	—
Cognitive dysfunction	+++	++	—	+	—
Speech disturbance [†]	++	++	Speech freezing	—	—
Extra-axial dystonia	+	++	ns	—	ns
VSP	+++	+	—	—	—
Visual hallucinations	++	+	—	—	+
Non-specific eye symptoms	++	—	ns	+	ns
Autonomic dysfunction	—	—	—	++	—
Response to L-dopa	+ / -	++	—	+ -	+++
Tau load [‡]	5	3	3	ns	ns
α -synuclein				α -synuclein	α -synuclein

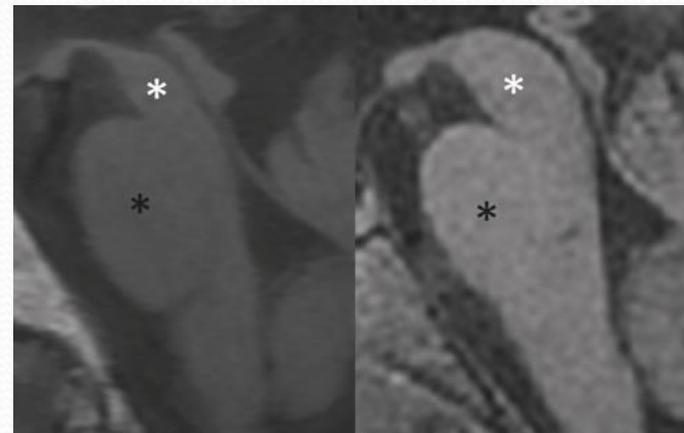
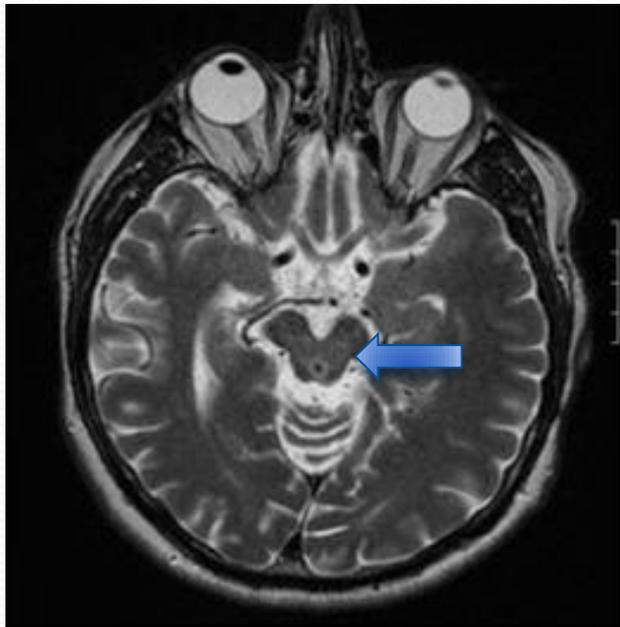
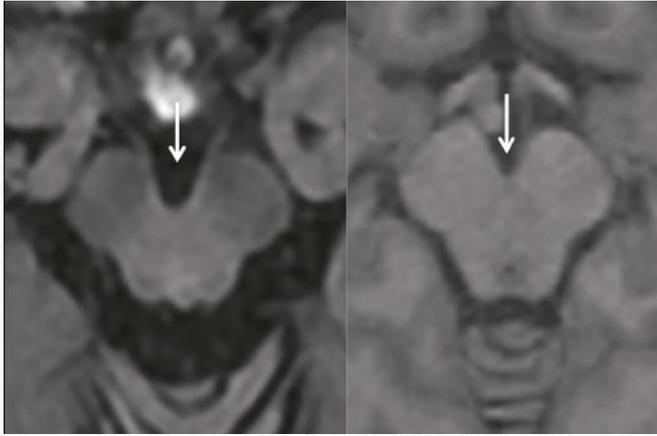
Parkinsonismi degenerativi

Reperti RM a confronto

	Atrophy of midbrain	Pons and cerebellum atrophy	Putaminal atrophy	Cortical atrophy	rADC↓	Special signs	Low values of M/P ratio	High values of MRPI
PD	+	-	+	+	-	-	-	+
PSP	+++	+	-	++	++putamen +++SCP	HBS	+++	+++
MSA-P	++	++	+++	+	+++putamen	PRH	+	-
MSA-C	+	+++	+	+	+	HCB sign	-	-
CBD	+	-	-	+++	-	Asymmetry	-	-
DLB	-	-	+	+	-	-	-	-

Paralisi sopranucleare progressiva

Imaging-RM



Parkinsonismi degenerativi

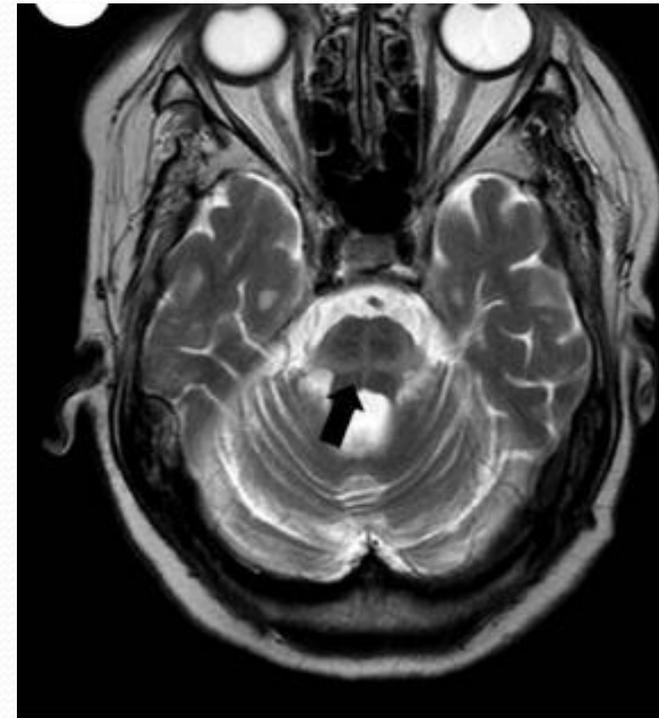
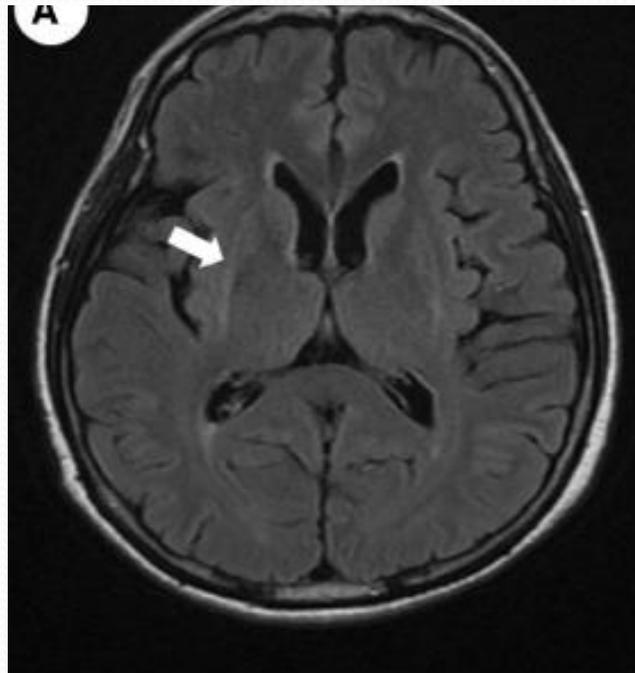
Reperti RM a confronto

	Atrophy of midbrain	Pons and cerebellum atrophy	Putaminal atrophy	Cortical atrophy	rADC↑	Special signs	Low values of M/P ratio	High values of MRPI
PD	+	-	+	+	-	-	-	+
PSP	+++	+	-	++	++putamen +++SCP	HBS	+++	+++
MSA-P	++	++	+++	+	+++putamen	PRH	+	-
MSA-C	+	+++	+	+	+	HCB sign	-	-
CBD	+	-	-	+++	-	Asymmetry	-	-
DLB	-	-	+	+	-	-	-	-

ATROFIA MULTISISTEMICA

Imaging RM

- atrofia del putamen, ponte, del cervelletto, peduncolo cerebellare medio
- Ipointensità T2 del putamen con slit iperintenso (specificità del 100%)
- Atrofia fibre trasverse pontine e rafe mediano “segno della croce” (80% dei casi di MSA-C), non specifico (SCA, Creutzfeldt-Jakob, CTX)



Parkinsonismi degenerativi

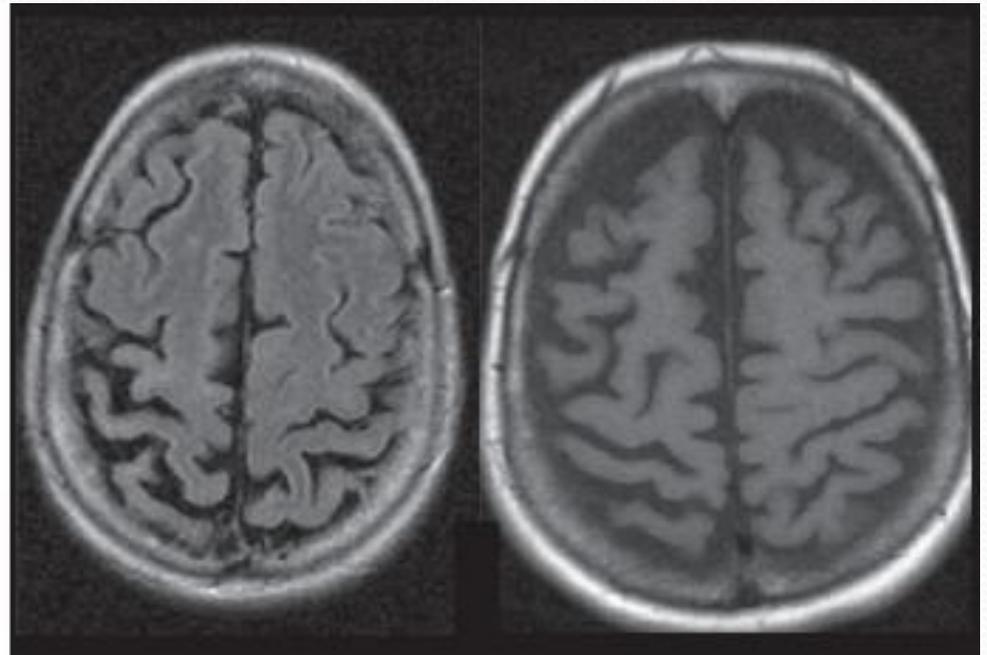
Reperti RM a confronto

	Atrophy of midbrain	Pons and cerebellum atrophy	Putaminal atrophy	Cortical atrophy	rADC↑	Special signs	Low values of M/P ratio	High values of MRPI
PD	+	-	+	+	-	-	-	+
PSP	+++	+	-	++	++putamen +++SCP	HBS	+++	+++
MSA-P	++	++	+++	+	+++putamen	PRH	+	-
MSA-C	+	+++	+	+	+	HCB sign	-	-
CBD	+	-	-	+++	-	Asymmetry	-	-
DLB	-	-	+	+	-	-	-	-

Degenerazione Corticobasale

Imaging RM

Atrofia fronto-parietale
asimmetrica,
iperintensità in T2 della
corteccia motoria e della
SB sottocorticale,
ipointensità del putamen
e del pallido



Parkinsonismi degenerativi

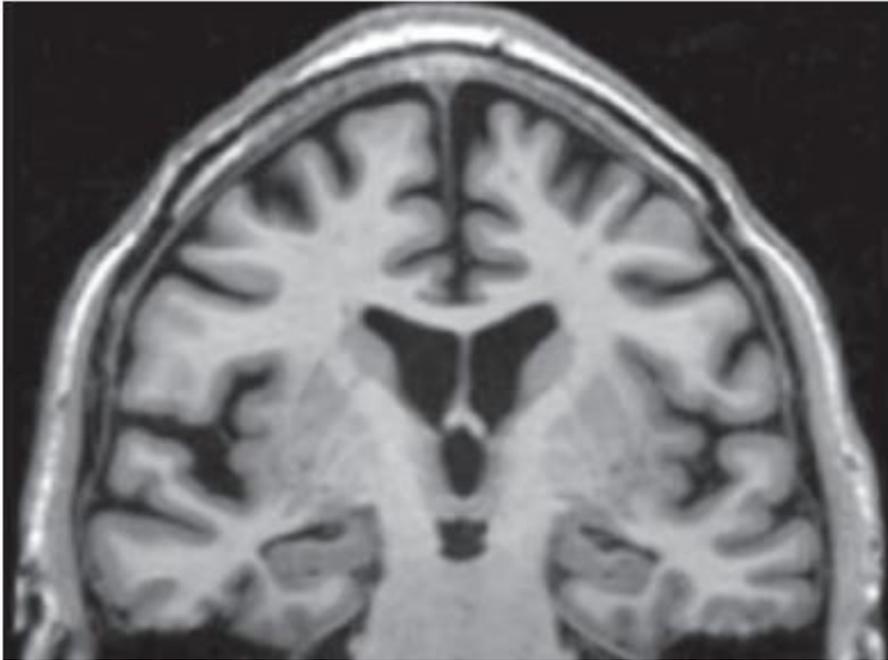
Reperti RM a confronto

	Atrophy of midbrain	Pons and cerebellum atrophy	Putaminal atrophy	Cortical atrophy	rADC↑	Special signs	Low values of M/P ratio	High values of MRPI
PD	+	-	+	+	-	-	-	+
PSP	+++	+	-	++	++putamen +++SCP	HBS	+++	+++
MSA-P	++	++	+++	+	+++putamen	PRH	+	-
MSA-C	+	+++	+	+	+	HCB sign	-	-
CBD	+	-	-	+++	-	Asymmetry	-	-
DLB	-	-	+	+	-	-	-	-

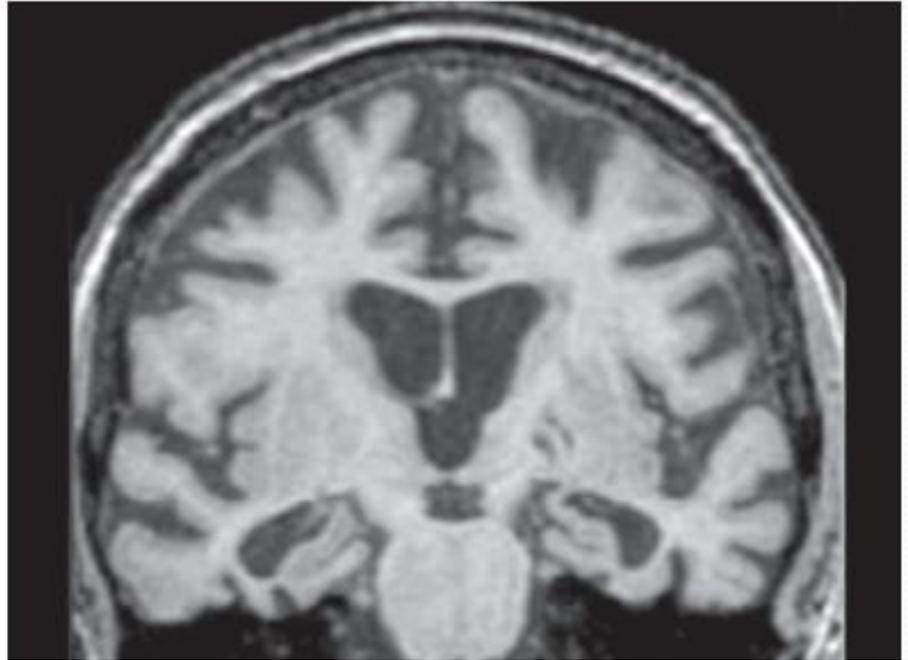
Demenza con corpi di Lewy

Imaging RM

Dementia with Lewy bodies



Alzheimer's disease dementia



Parkinsonismi degenerativi

Imaging funzionale a confronto

		Synucleinopathies						Tauopathies			
		Lewy Body Spectrum Disorders									
		HC	PD-n	PD-t	PD-MCI	PDD	DLB	MSA	PSP	CBS	AD
SPECT											
ST presynaptic	DAT density	○	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	○
ST postsynaptic	D2 receptor density	○	↑	○	×	○↓	○↓	↓	↓	○↓	○
PET											
ST presynaptic	DAT or AADC activity	○	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	○
ST postsynaptic	D2 receptor density	○	○↑	○	×	×	↓	↓	↓	↓	○
Cerebral amyloid	¹¹ C-PIB uptake	○	○	○	○↑	○↑	↑	○	○	○↑	↑
Cerebral tau	Tau tracers uptake	○	○	○	○	○↑	○↑	○	○ or ↑	○↑	↑
Neuroinflammation	Microglial activity	○	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Scintigraphy											
Myocardial	¹²³ I-MIBG uptake	○	↓	↓	↓	↓	↓	○↓	○↓	○↓	○
TC Sonography											
Substantia nigra	Echogenicity	○↑	↑	↑	×	↑	↑	○↑	↑↓	↑↓	○↑

Demenza con corpi di Lewy

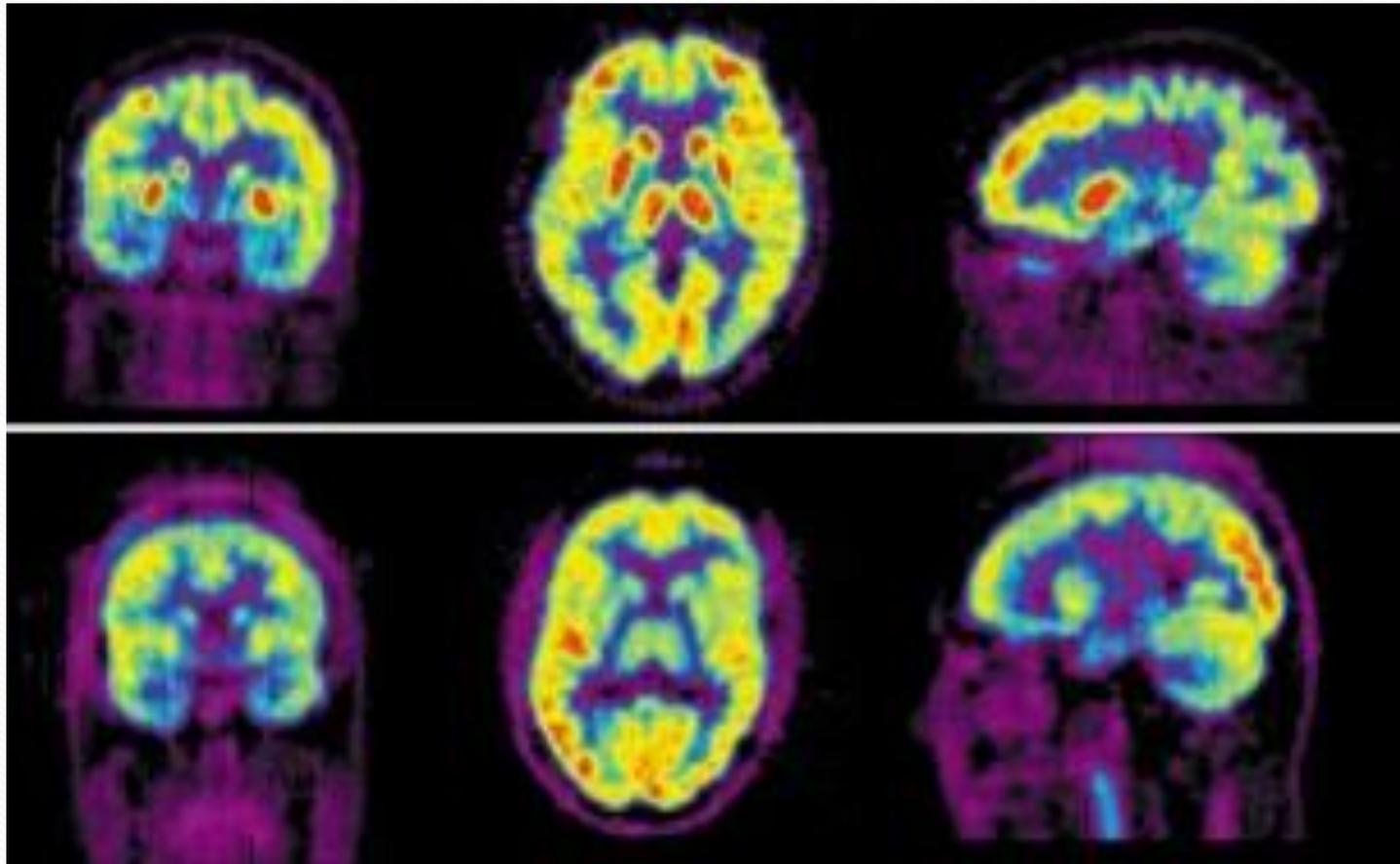
Imaging funzionale

Scintigrafia miocardica
con MIBG

Denervazione simpatica
post-gangliare

Paralisi sopranucleare progressiva

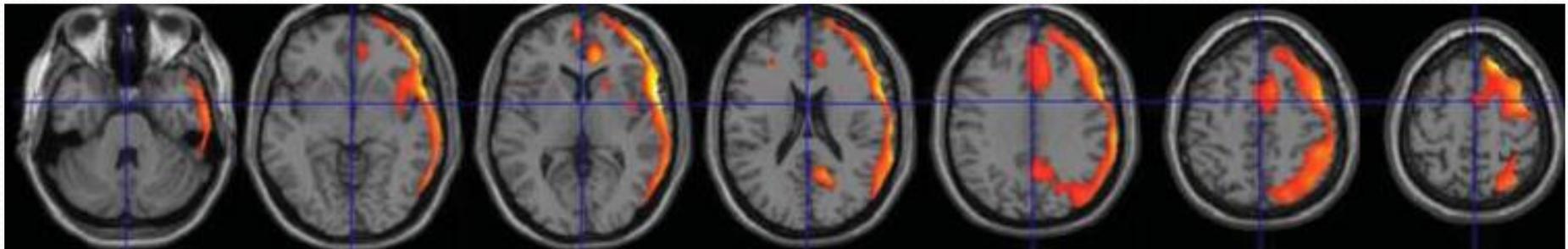
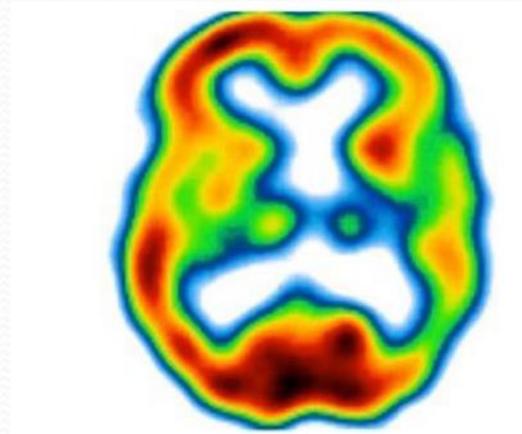
Imaging Funzionale PET-FDG



Degenerazione corticobasale

Imaging funzionale PET-FDG

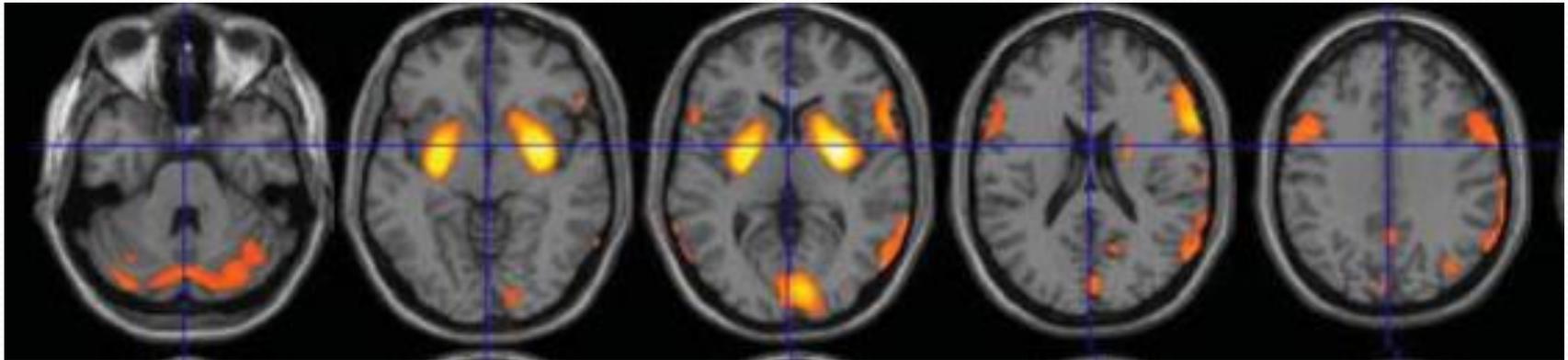
Riduzione asimmetrica della captazione nella corteccia motoria, prefrontale, temporo-parietale e dei nuclei della base e del talamo controlaterali



ATROFIA MULTISISTEMICA

Imaging funzionale PET-FDG

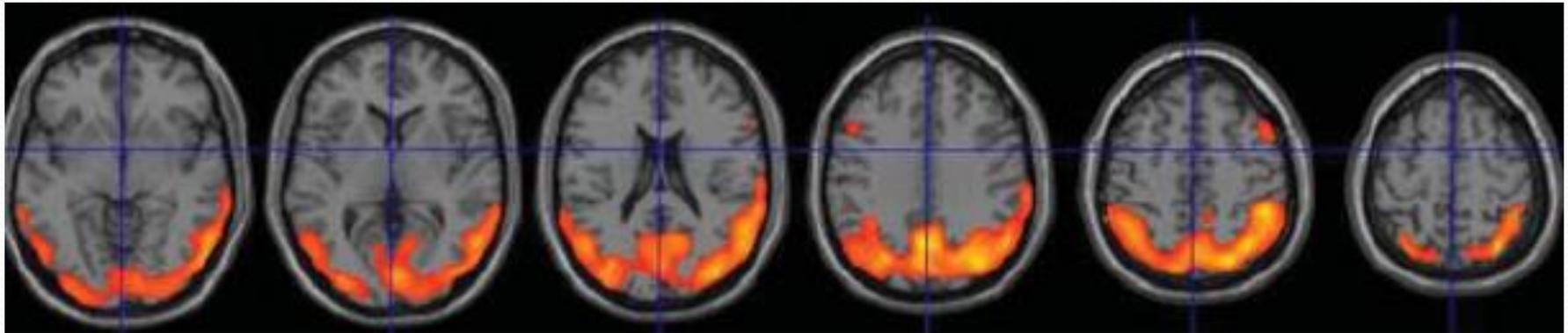
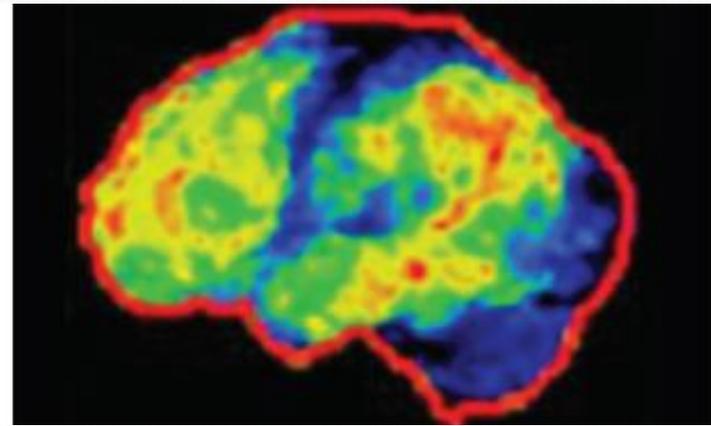
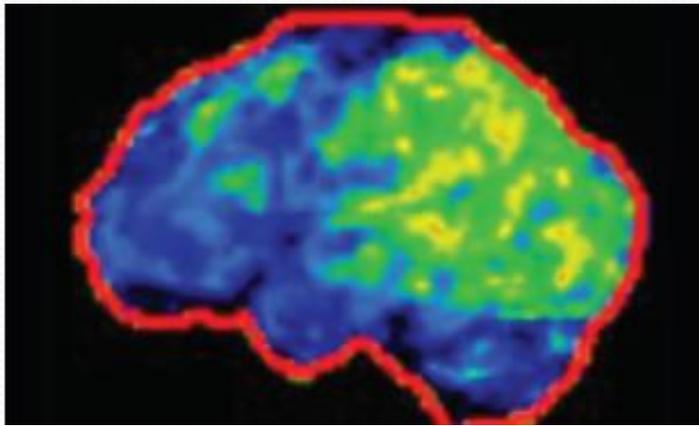
Riduzione della captazione nel putamen, ponte, cervelletto, giro temporale mediale, giro angolare, giro frontale inferiore, corteccia motoria



Teune LK, Mov Disord 2010;

Demenza con corpi di Lewy

Imaging funzionale PET-FDG



ATROFIA MULTISISTEMICA

Prospettive terapeutiche

Terapie modificanti il decorso

Litio, rasagilina, rifampicina

Cellule staminali autologhe

Immunoterapia attiva

Polifenolo

Inibitore della mieloperossidasi

Terapia sintomatica

Droxidopa, riluzolo, midodrina amantadina, atomoxetina, octreotide, losartan, nebivololo

Paralisi sopranucleare progressiva

Prospettive terapeutiche

Inibitori della glicogeno sintetasi

- Tideglusib: no efficacia su outcome motorio, cognitivi, ADL e qualità di vita; riduzione della progressione dell'atrofia rispetto al placebo
- Acido valproico: non efficacia

Stabilizzatori dei microtubuli

- Davunetide: non efficace
- TPI-287

Demenza con corpi di Lewy terapie

Interventions	References	Therapy/agent	Illness	Symptoms
Pharmacological	ClinicalTrials.gov NCT02669433 and NCT02928445	Intepirdine (RVT 101)	LBD	Cognition and global symptoms
	ClinicalTrials.gov NCT02640729 and NCT02708186	Nelotanserin	LBD	Visual hallucinations and REM sleep behaviour disorder
	Goldberg et al. 2015 [68]	Neuronal stem cell therapy with Cerebrolysin (CBL)	DLB (Transgenic mouse model)	Cognitive and motor symptoms
	ClinicalTrials.gov NCT02914366	Ambroxol	PDD	Cognitive and motor symptoms
Non-pharmacological	clinicaltrials.gov NCT02268617	Treadmill walking	DLB and HD	Balance and walking problems that lead to falls risk

Parkinsonismo vascolare

Prima descrizione di Critchley, 1929

“Parkinsonismo aterosclerotico”: rigidità,
andatura a piccoli passi, ipomimia, demenza

Malattia di Binswanger

Stato cribroso

Leucoaraiosi

Parkinsonismo vascolare

Epidemiologia

- 3-5% di tutti i parkinsonismi
- Prevalenza 2-29%
- Età di esordio lievemente >70
- Prevalenza nel sesso maschile

Parkinsonismo vascolare

Varianti

Syndrome	Comments
Lower-body parkinsonism	Classic type of VP, presenting with a prominent gait disorder, rarity of resting tremors and generally a poor response to L-dopa. MRI often shows subcortical arteriosclerotic encephalopathy
Parkinsonism associated with a multi-infarct state	Usually presents with additional features, such as pyramidal signs, pseudobulbar signs, dementia, incontinence and gait disorder. MRI shows multiple lacunar infarcts in cortex and subcortical regions
Parkinsonism indistinguishable from PD ('pure' parkinsonism)	Described in patients with basal ganglia infarcts, lacunes or dilatation of vascular spaces
Unilateral parkinsonism	Rare occurrence, reported in infarcts of subcortical grey matter
PSP-like syndrome	Reported in patients with multi-infarct states
An 'overlap syndrome'	A combination of PD and VP in the same patient as a chance occurrence ('double pathology')

Parkinsonismo vascolare

Clinica

- Rigidità
- Ipomimia
- Andatura a piccoli passi
- Segni pseudobulbari
- Segni cerebellari
- Segni piramiali
- Incontinenza urinaria
- Demenza
- Assenza di tremore (non rolling nel 20% dei casi)
- Assenza terapia dopaminergica
- Fattori di rischio vascolare/storia di stroke
- Esordio acuto (20%)
- Progressione rapida

Parkinsonismo vascolare

PRO

- Reperti alla RM nel 90-100% dei casi
- Reperti clinici diversi
- Maggior frequenza di fattori di rischio vascolare
- Minore frequenza di sintomi non motori
- Maggiore frequenza di disturbi cognitivi a pari età

CONTRO

- reperti patologici anche in asintomatici e PD
- Reperti RM anche in PD
- “Pseudoparkinsonismo”

Parkinsonismo vascolare

Diagnosi

Feature	Points
Pathological or angiographic evidence of diffuse vascular disease	2 points
Onset of parkinsonism within one month after stroke	1 point
History of two or more strokes	1 point
History of two or more of vascular risk factors for stroke	1 point
Neuroimaging evidence of vascular disease in two or more vascular territories	1 point

Vascular parkinsonism = parkinsonism + vascular score of 2 or more.

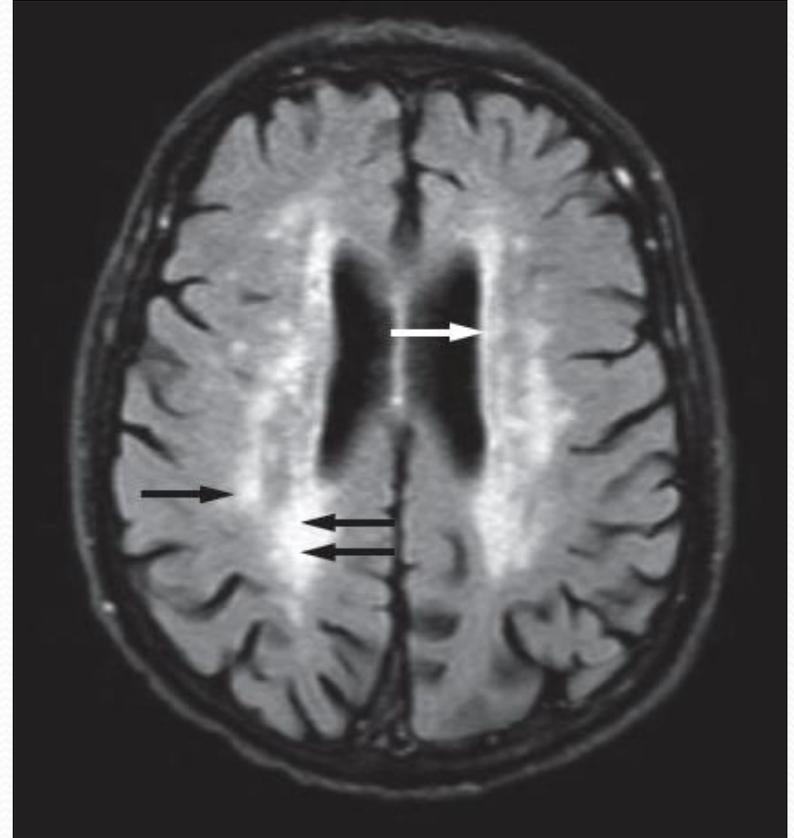
Winikates, Arch Neurol 1999

Parkinsonismo vascolare

Imaging

RM

- Anomalie della SB sottocorticale
- Lacune nei gangli della base
- Dilatazione ventricoli laterali e III ventricolo



SPECT DaT Scan

- Reperti variabili

Parkinsonismo vascolare

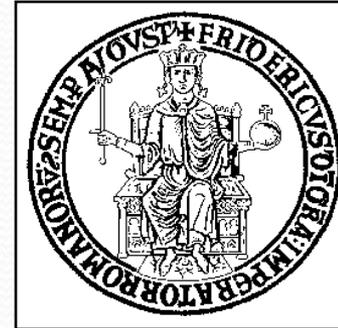
Terapia

- L-dopa
- Derivazione ventricolare
- Stimolazione magnetica transcranica

GRAZIE PER L'ATTENZIONE !



**CENTRO DIAGNOSI E
CURA DELLA MALATTIA
DI PARKINSON E DEI
DISORDINI DEL
MOVIMENTO
AOU FEDERICO II**



Prof. Giuseppe De Michele
Dott.ssa Anna De Rosa
Dott. Silvio Peluso
Dott. Marcello Esposito