

Le Demenze

"La demenza consiste nella compromissione globale delle funzioni cosiddette corticali (o nervose) superiori, ivi compresa la memoria, la capacità di far fronte alle richieste del quotidiano e di svolgere le prestazioni percettive e motorie già acquisite in precedenza, di mantenere un comportamento sociale adeguato alle circostanze e di controllare le proprie reazioni emotive: tutto ciò in assenza di compromissione dello stato di vigilanza.

La condizione è spesso irreversibile e progressiva."

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

1

DSM-5: Disturbo Neurocognitivo (DNC)

La compromissione delle funzioni cognitive non si presenta alla nascita, o in fasi precoci della vita, e quindi rappresenta un declino rispetto ad un livello di funzionamento precedentemente raggiunto.

Secondo il DMS-5 i criteri per formulare diagnosi di disturbo neurocognitivo sono:

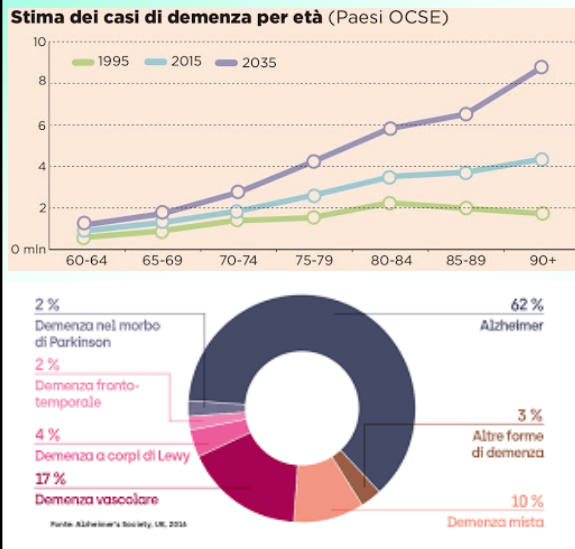
1. deficit che riguardano la cognizione;
2. tali deficit rappresentano un declino rispetto al precedente livello di funzionamento cognitivo raggiunto.

Si differenziano, a seconda del grado di interferenza con lo svolgimento autonomo delle attività quotidiane di base e strumentali, per livello di compromissione:

- ✓ Maggiore (demenza)
- ✓ Minore (Mild cognitive Impairment)

2

Prevalenza delle demenze



Fattori di rischio

Età: maggiore probabilità di sviluppare una demenza all'aumentare dell'età

Sesso: donne più colpite degli uomini con un rapporto di 2:1

Genetici: maggiore incidenza in alcune famiglie

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

3

MALATTIA DI ALZHEIMER

Perdita di memoria

Dov'è il mio libretto degli assegni?

Disorientamento spaziale

Non riesco a trovare la strada...dov'è il mio ufficio/ la mia casa?

Anomie e Circonlocuzioni

Chiami la signora che mi viene a fare i capelli?

Stadio avanzato

Paziente trasandato nel vestire, lento, apatico, confuso, disorientato e curvo

Stadio terminale

Paziente costretto a letto, rigido, incontinente, quasi muto e che non reagisce



Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

4

Deterioramento cognitivo nell'anziano

- Deficit cognitivi età correlati
- Mild cognitive impairment (MCI)
- **Disturbo neurocognitivo grave (Demenza)**
- Depressione
- Delirium (stato confusionale acuto)

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

5

AMNESIA SENILE BENIGNA

Fisiologica riduzione della memoria durante l' invecchiamento.

Compromissione esclusiva della **memoria verbale** relativa a particolari di un evento peraltro correttamente ricordato nel suo insieme (non compromette le attività quotidiane).

Modestamente evolutiva, non accompagnata da altri deficit cognitivi.

- ✓ Kral (1962): «*benign senescent forgetfulness*» (smemoratezza senile benigna)
- ✓ Crook et al. (1986): «*Age Associated Memory Impairment*» (AAMI; perdita di memoria legata all'età)
- ✓ Levy (1994): «*Aging-Associated Cognitive Decline*» (AACD-declino cognitivo associato all'invecchiamento)

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

6

Mild Cognitive Impairment (MCI)

Fenomeno tutt'altro che unitario e può significare molte cose:

- ✓ può essere un deficit passeggero dovuto a un'altra malattia, a una crisi emotiva, a una situazione di stress o al consumo di medicinali, alcol o altre sostanze che creano dipendenza. Se adeguatamente curato, nel 20% circa dei casi tale deficit migliora o addirittura regredisce;
- ✓ può essere un deficit lieve permanente dovuto, ad esempio, a una lesione cerebrale;
- ✓ può essere l'esordio di una forma di demenza come la malattia di Alzheimer (Petersen et al., 1999; Petersen et al., 2001).

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

7

Mild Cognitive Impairment (MCI)

La prevalenza del MCI nella popolazione anziana varia dal 3% al 6% a secondo dei criteri e dei metodi usati per la diagnosi (Kivipelto et al., 2001; Ganguli et al., 2004) arrivando fino al 15% (Petersen et al., 2009).

La valutazione neuropsicologica consente di individuare i segni precoci della sindrome, e di precisare i sottotipi in base alla prevalenza o meno di disturbi di memoria ed alla concomitanza di altri deficit:

amnesico o non amnesico (presenza o meno di deficit di memoria episodica e semantica), in entrambi i casi con possibilità di **“dominio singolo”** o **“multiplo”** a seconda che siano implicati altri deficit del linguaggio, delle funzioni esecutive, della percezione visuo-spaziale (Petersen, 2004).

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

8

Mild Cognitive Impairment

Criteri operativi per definire MCI

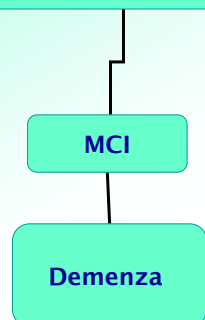
1. Presenza di un disturbo soggettivo di memoria, preferibilmente confermato da un familiare
2. Deficit di memoria maggiore di quello che ci si aspetterebbe nei soggetti di pari età e scolarità, definito in termini di prestazioni inferiori a 1,5 sd al di sotto del gruppo di controllo di riferimento
3. Normale funzionamento cognitivo generale
4. Normali capacità di eseguire attività nella vita quotidiana
5. Assenza di demenza
6. Assenza di altre patologie in grado d'indurre disturbi di memoria (depressione, patologie endocrine, ecc.)

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

9

Stato di transizione

Invecchiamento cerebrale normale



Il tasso di conversione in demenza varia dal 10–15% all'anno (Petersen et al., 1999; Tierney et al., 1996) fino al 20–50% in 2–3 anni (Amieva et al., 2004)

Circa il 60% dei pazienti rimane cognitivamente stabile nei follow up a 2–3 anni (Johnson et al., 1998; De Jager et al., 2005)

Il 40% dei soggetti MCI tornava cognitivamente normale ai follow up successivi (Larrieu et al., 2002; Ritchie et al., 2001)

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

10

Caratteristiche neuropsicologiche e markers cognitivi

Nella maggioranza degli studi il miglior fattore di predizione verso l'AD viene individuato nella presenza di prestazioni patologiche alle **prove di memoria** (esplicita verbale, visiva e semantica) (Linn et al., 1995; Elias et al., 2000).

Uno studio multicentrico longitudinale italiano ha mostrato che i soggetti a-MCI sono affetti da una vera e propria sindrome amnesica del tutto simile a quella osservata in pazienti con compromissione selettiva delle strutture mesiali del lobo temporale (Perri et al., 2005).

Il deficit di rievocazione di materiale precedentemente appreso è in grado di discriminare con un'alta sensibilità i pazienti a-MCI che svilupperanno AD dopo 24 mesi da quelli che non la svilupperanno (Perri et al., 2007).

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

11

Classificazione delle demenze

1. Demenza degenerativa primaria	d) a sostanze tossiche
Malattia di Alzheimer (A.D.)	Farmaci (anticolinergici, anticonvulsivanti)
Demenza da corpi di Lewy	Alcool
Demenza Fronto-temporale (Malattia di Pick, Degenerazione corticobasale, altre)	Metalli (Hg, Mn, Sn, Pb, As, Ta, Al, Au)
2. Demenze associate ad altre malattie neurologiche	Agenti chimici (toluene, glicole etilenico, alcool metallico, insetticidi organofosforici, CO, tricloroetilene)
Complesso Parkinson - demenza -SLA	e) a stati carenziali
Paralisi sopranucleare progressiva (PSP) o malattia di Steele, Richardson e Olszewski	Deficit di folati e/o vit. B12
Corea di Huntington	Pellagra
Malattia di Hallervorden - Spatz	Sindrome di Wernicke - Korsakoff
Gliosi sottocorticale	f) ad infezioni del SNC
Malattia di Gerstmann - Straussler	Encefaliti
Demenza familiare con paraparesi spastica	Meningiti batteriche o fungine
3. Demenze secondarie	Ascessi cerebrali
a) a vasculopatie cerebrali	Malattia di Creutzfeldt - Jakob
Demenza multifattoriale (M.I.D.)	Infezioni da HIV (AIDS -dementia complex)
Demenza da singoli infarti strategici (S.I.S.)	Neuroborreliosi
Demenza da patologia dei piccoli vasi (S.I.D.)	g) ad infiammazioni del SNC
b) a malattie disendocrine - metaboliche	Sindrome di Beçet
Ipo - ipertiroidismo	Sclerosi multipla
Ipo - iperparatiroidismo	Vasculiti primitive dell'encefalo
Ipopituitarismo	h) a lesioni endocraniche occupanti spazio
Sindrome di Cushing	Neoplasie cerebrali
Insufficienza renale cronica -demenza dialitica	Ematoma sottodurale cronico
Ipoglicemia cronica	i) a traumi cranici
Insufficienza respiratoria cronica	Encefalopatia del pugilatori
c) a malattie metaboliche ereditarie	l) a idrocefalo normoteso
Porfiria	m) a sindromi paraneoplastiche
Ceroido - lipofuscinosi (malattia di Kuf)	4) Pseudodemenze
Malattia di Gaucher	Depressione
Xantomatosi cerebro - tendinea	Psicosi (maniaco - depressiva, schizofrenia)
Leucodistrofia metacromatica	Gravi forme di isteria e ossessività
Morbo di Wilson	

12

DEMENZE PRIMARIE

- ✓ Malattia di Alzheimer (AD)
- ✓ Demenza Fronto-temporale (o Malattia di Pick)
- ✓ Malattia con corpi di Lewy
- ✓ Demenza cortico-basale

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

13

Eziopatogenesi

**Compromissione di tutti i sistemi neurotrasmettitoriali:
colinergico+++; adrenergico e gabaergico**

Per le forme sporadiche

**(97-98% dei casi) esordio tardivo (dopo i 65 anni) chiamati in causa vari fattori ambientali (tossine esogene, tossine endogene (ROS), patogeni infettivi, reazioni autoimmuni, reazioni infiammatorie).
La presenza dell'allele che trascrive apolipoproteina E4 (APOE) incrementa di circa cinque volte il rischio di sviluppare forme sporadiche di AD.**

Per le forme genetiche

**- gene di suscettibilità - forme familiari (FAD 2%)
Insorge precocemente
Elevata ricorrenza familiare
Conseguenza di alterazioni geniche**

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

14

Eziopatogenesi

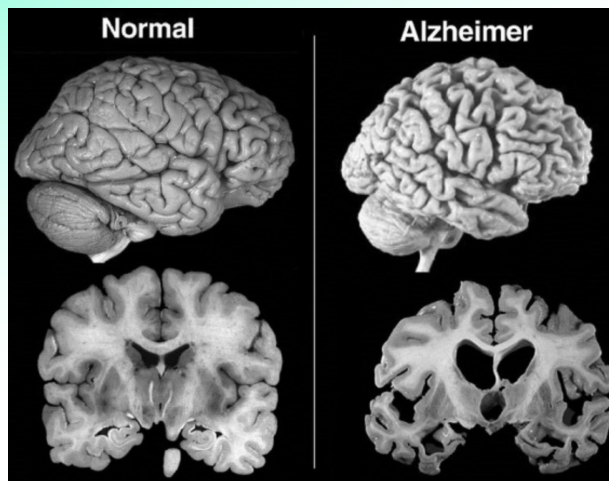
Mutazioni su tre geni:

- ✓ cromosoma 21 del gene responsabile della trascrizione della Proteina Precursore dell'Amiloide (APP);
- ✓ cromosoma 14 del gene responsabile della trascrizione della Presenilina 1 (PS1). Le mutazioni di questo gene determinano generalmente un esordio precoce della FAD;
- ✓ cromosoma 1 del gene responsabile della trascrizione della Presenilina 2 (PS2). Le mutazioni di questo gene sono prevalentemente responsabili di FAD ad età di insorgenza tardiva.

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

15

Invecchiamento cerebrale



La progressione del danno inizia dall'alterazione della beta amiloide seguita dallo sviluppo dei grovigli neuro fibrillari e successivamente dalla perdita sinaptica e morte neuronale con conseguente alterazione dell'aspetto macroscopico cerebrale

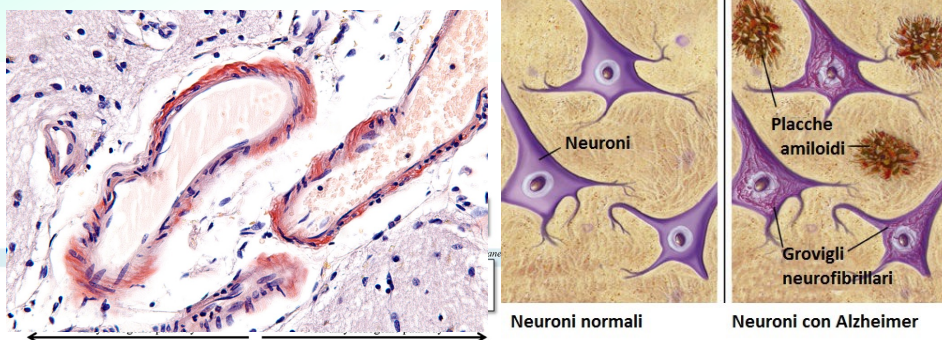
Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

16

Demenza Alzheimer

Presenza di tre principali alterazioni neuropatologiche:

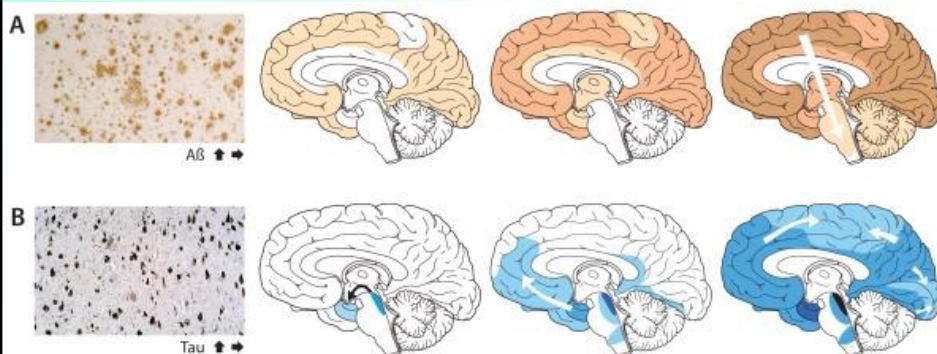
- ✓ Depositi di placche amiloidee (placche senili);
- ✓ Degenerazione neuro fibrillare (accumulo di filamenti elicoidali formati da proteina tau iperfosforilata);
- ✓ Angiopatia amiloidea (o angiopatia congofila).



17

Demenza Alzheimer

I grovigli neurofibrillari e le placche amiloidee seguono delle vie di progressione loco regionali diverse ed opposte (Jucker & Walker, 2011)



Riduzione dell'attività dell'acetilcolina ed aumentata dell'attività colinesterasica gliale, che rende ulteriormente deficitaria l'attività colinergica cerebrale.

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

18

Demenza Alzheimer

Nell'aMCI e nelle forme iniziali di Malattia di Alzheimer si è spesso notata una riduzione di metabolismo e di flusso ematico cerebrale che riguardano, oltre all'allocortex temporo-mesiale, anche una serie di strutture neo-corticali, come le aree temporo-parietali e la corteccia cingolata posteriore (PCC), che fanno parte del **Default Mode Network (DMN)**.

Poiché importanti connessioni reciproche esistono fra le strutture temporo-mesiali (ippocampo e corteccia entorinale) e la PCC, e che quest'ultima è strettamente connessa con le aree temporo-parietali e le porzioni mediali della corteccia prefrontale (che svolgono importanti funzioni di controllo), si è ipotizzato che la diffusione della patologia degenerativa dalle aree temporo-mesiali alle aree associative della corteccia si svolga, appunto tramite il **DMN**.

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

19

Le forme cliniche atipiche di Alzheimer

Esordio linguistico della MA – Afasia primaria progressiva Variante logopenica (PPAvl).

Atrofia corticale posteriore (ACP).

Variante frontale.

Sindrome corticobasale.

Disfunzione focale del Lobo Temporale (TLD).

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

20

Sintomi neuropsichiatrici della MA

L'**apatia**: riduzione comportamenti finalizzati, riduzione attività cognitive finalizzate e riduzione delle risposte emotive (fino a circa il 90% dei soggetti durante il decorso)

Nelle prime fasi della patologia è possibile rilevare una lieve riduzione del coinvolgimento emotivo, nelle fasi intermedie sembra prevalere la riduzione dell'interesse e dell'iniziativa e nelle fasi più avanzate il disturbo apatico peggiora fino all'abulia o al mutismo acinetico.

Diagnosi differenziale rispetto alla depressione in quanto possono frequentemente coesistere, ma si stima che almeno la metà dei pazienti apatici non sia depresso (Hodges et al., 2006).

Il trattamento con farmaci antidepressivi (come i SSRI), può peggiorare la gravità dell'apatia (Barnhart et al., 2004).

Anche nel MCI i sintomi apatici sono molto comuni e rappresentano un indice di probabile progressione verso la demenza (Vicini Chilovi et al., 2009).

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

21

Sintomi neuropsichiatrici della MA

I **sintomi depressivi** (in forma isolata in circa il 60% dei pazienti ed in un quadro di episodio depressivo in circa il 25% dei pazienti).

Criteri provvisori di diagnosi di depressione in pazienti affetti da MA (Olin et al., 2002): comparsa o l'esacerbazione improvvisa di agitazione ed irritabilità, accompagnate da sintomi dello spettro depressivo di nuova insorgenza; sintomi disforici ("depressione senza tristezza"); anedonia, ritiro sociale, irritabilità, astenia.

Alcune evidenze sembrano suggerire che i pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore o altri disturbi depressivi, anche con esordio tipico e dunque non correlabile alla fase prodromica della demenza, presentino un incremento del rischio di essere affetti da MA in tarda età, probabilmente in conseguenza delle modificazioni ippocampali associate allo stress, che rappresenterebbero un substrato favorevole all'insorgenza della neuropatologia alzheimeriana (Rapp et al., 2006).

La **sintomatologia ansiosa** (sensazione di tensione e ansia soggettiva)

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

22

Sintomi neuropsichiatrici della MA

I disturbi psicotici: alterazioni del contenuto del pensiero (**deliri**) e false percezioni (**allucinazioni**).

Le idee deliranti sono i disturbi rilevati più frequentemente, con una prevalenza del 36%, mentre le allucinazioni appaiono meno frequentemente (18%)

Sindrome di Capgras

L'**aggressività** e gli altri disturbi del comportamento
L'aggressività ha una forte correlazione con la gravità del decadimento cognitivo e con altri disturbi comportamentali; in particolare, sembra essere correlata all'ansia nei soggetti con MA di gravità lieve (MMSE >20) ed alla presenza di disturbi psicotici nei pazienti con MA di gravità moderata (MMSE 10–20)

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

23

Sintomi neuropsichiatrici della MA

I disturbi inerenti la sfera vegetativa: anomalie del comportamento alimentare, disturbi del sonno e disinibizione sessuale

I disturbi del comportamento alimentare sono caratterizzati da alterazioni dell'appetito e da modificazioni del gusto; possono essere presenti anche comportamenti di esplorazione orale, con ingestione di oggetti non edibili.

Ampia varietà di disturbi del sonno, è presente spesso una compromissione della regolazione del ciclo sonno-veglia, con eccesso di attività notturna e ridotta attività diurna

I disturbi dell'attività motoria: ridotto desiderio di muoversi; wandering (distinto in due categorie: nel tentativo di abbandonare la casa; nel desiderio di essere riportato a casa); girovagare anomalo.

Università Kore di Enna, Prof. Guariglia

24