

Demenze: diagnosi differenziale

WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ

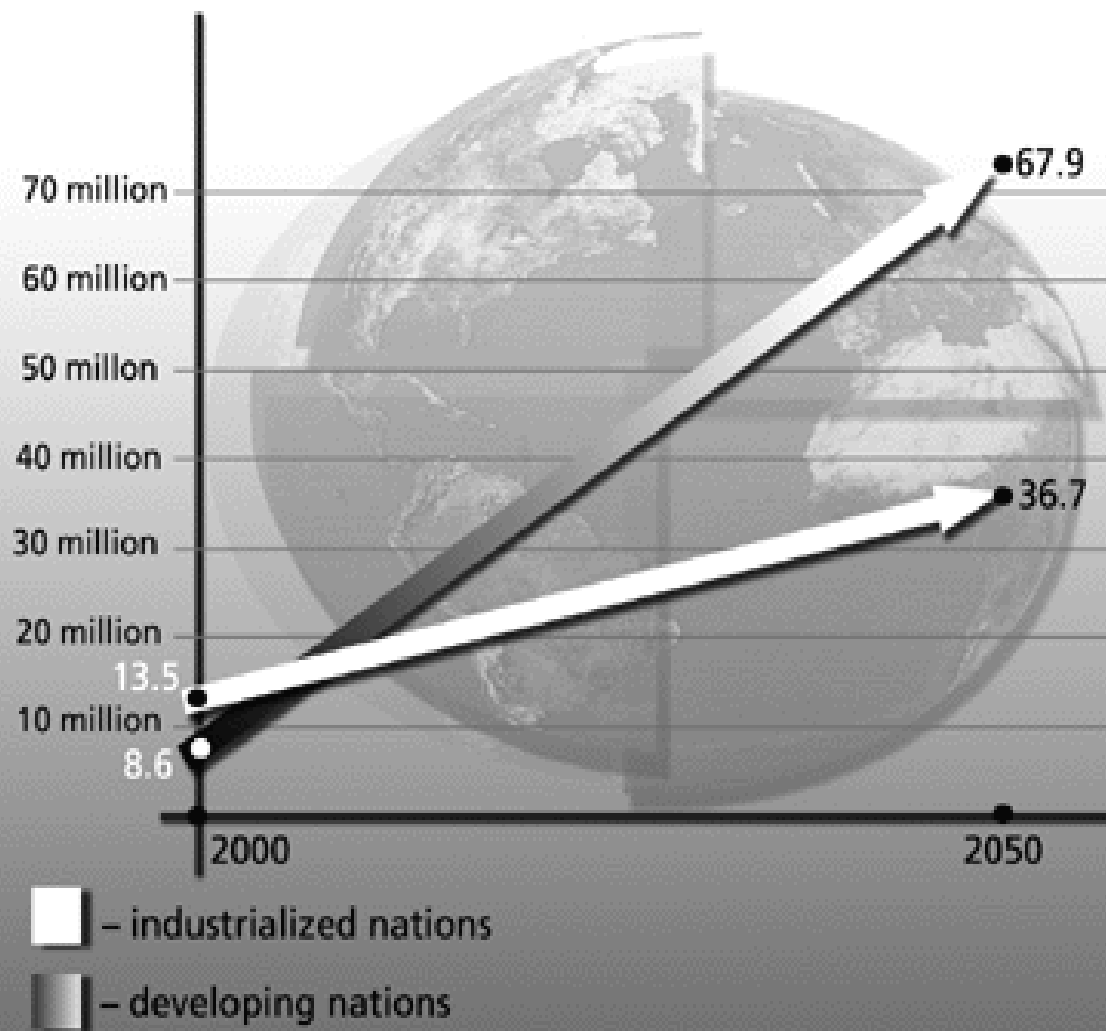
Diagnosi di DEMENZA

- Declino delle capacità intellettive e cognitive
- Il deficit è a carico non solo della memoria, ma anche di altri aspetti cognitivi come linguaggio, orientamento, prassia, pensiero ed astrazione, soluzione di problemi
- Il disturbo deve essere di gravità tale da interferire con le capacità sociali e/o lavorative

Quanto è frequente ?

Gruppi di età (anni)	Meta-analisi della Prevalenza			
	Jorm et al, 1987 (Worldwide)	Hofman et al, 1991 (Europe)	Ritchie et al, 1992 (Worldwide)	Ritchie & Kildea, 1995 (Worldwide)
60–64	0.7	1.0	0.9	1.5
65–69	1.4	1.4	1.6	1.5
70–74	2.8	4.1	2.8	3.5
75–79	5.6	5.7	4.9	6.8
80–84	10.5	13.0	8.7	13.6
85–89	20.8	21.6	15.5	22.3
90–94	38.6	32.2	24.5	31.5
95–99	—	34.7	36.7	44.5

Demenze: un problema emergente



Commissione Europea

“Situazione sociale nell’Unione Europea”, Bruxelles 9.11.2003

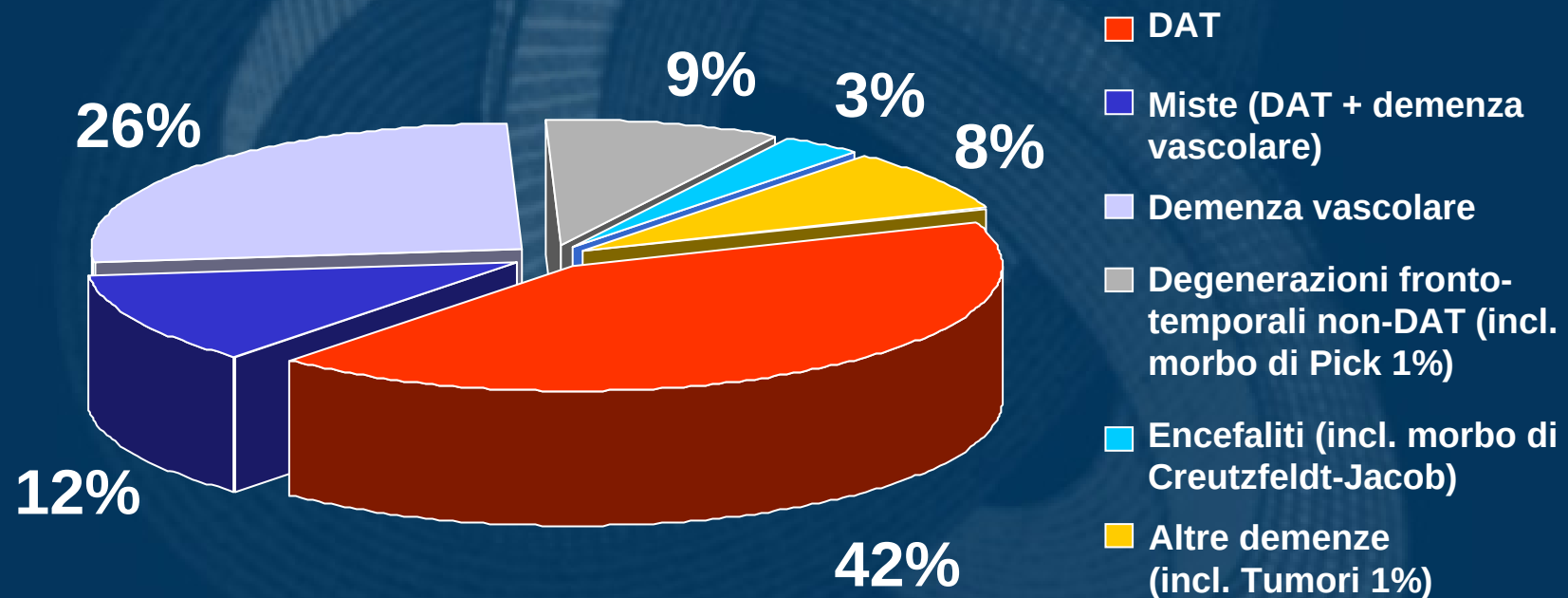
Popolazione > 65 anni: proiezione anno 2010

Italia	Germania	Francia	Gran Bretagna	Media Europea
31.3%	30.3%	25.5%	24.2%	27.3%

Cause di demenza organica

Diagnosi neuropatologica in 400 pazienti

Studio longitudinale di Lund (1992) - DAT: demenza tipo Alzheimer



CLASSIFICAZIONE DELLE DEMENZE (1)

DEGENERATIVE O PRIMARIE

- **CORTICALI:**
 - ▶ Malattia di Alzheimer
 - ▶ Fronto-temporale e malattia di Pick
- **SOTTOCORTICALI:**
 - ▶ Demenza a corpi di Lewy
 - ▶ Parkinson-demenza
 - ▶ Corea di Huntington
 - ▶ Paralisi sopranucleare progressiva
 - ▶ Degenerazione cortico-basale

CLASSIFICAZIONE DELLE DEMENZE (2)

SECONDARIE

- Demenza vascolare ischemica
- Idrocefalo normoteso
- Disturbi endocrini e metabolici
- Malattie metaboliche ereditarie
- Malattie infettive ed infiammatorie del SNC
- Stati carenziali
- Sostanze tossiche
- Processi espansivi intracranici
- Altre

Cause reversibili di demenza

- **Depressione**
- **Disordini metabolici**
- **Intossicazione da farmaci**
- **Infezioni del SNC**
- **Lesioni strutturali**
- **Idrocefalo normoteso**

Criteri clinici (NINCDS-ADRDA) per la diagnosi di DA

Possibile

- Sindrome demenziale in assenza di disturbi neurologici, psichiatrici o sistemici in grado di causare demenza e in presenza di variazioni nell'esordio, nella presentazione o nel decorso clinico
- Presenza di una patologia neurologica o sistemica concomitante sufficiente a produrre demenza, ma non considerata la vera causa della demenza (coesistono altre patologie oltre la dementigena)
- Dovrebbe essere utilizzata nella ricerca quando un deficit cognitivo isolato, progressivo e grave, sia evidenziabile in assenza di altre cause identificabili

Criteri clinici (NINCDS-ADRDA) per la diagnosi di DA

- **Probabile**
 - Demenza stabilita dall'esame clinico e documentata da MMSE, dalla Blessed Dementia Scale o da esami simili, e con la conferma di test neuropsicologici
 - Deficit di 2 o più aree cognitive
 - Peggioramento progressivo della memoria e di altre funzioni cognitive
 - Assenza di disturbi di coscienza
 - Esordio tra i 40 e i 90 anni, più spesso dopo i 65
 - Assenza di patologie sistemiche o di altre malattie cerebrali responsabili di deficit cognitivi e mnesici di tipo progressivo
- **Supportata da**
 - Deterioramento progressivo di funzioni cognitive specifiche quali il linguaggio (afasia), la gestualità (aprassia), la percezione (agnosia)
 - Compromissione delle attività quotidiane ed alterate caratteristiche di comportamento
 - Familiarità positiva per analoghi disturbi, soprattutto se confermati neuropatologicamente
 - Conferme strumentali di: normalità dei reperti liquorali standard, EEG normale o aspecifico, come aumento dell'attività lenta, atrofia cerebrale alla TAC con progressione documentata dopo ripetute osservazioni

Criteri clinici (NINCDS-ADRDA) per la diagnosi di DA

Certa

- Presenza dei criteri clinici per la diagnosi di DA probabile ed evidenza neuropatologica biptica o autptica

Storia naturale della DA



Adattata da Gauthier S. ed. *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*. 1996.

Malattia di Alzheimer: una degenerazione progressiva dell'SNC con un quadro patologico caratteristico



Atrofia cerebrale



Placche senili



Grovigli neurofibrillari

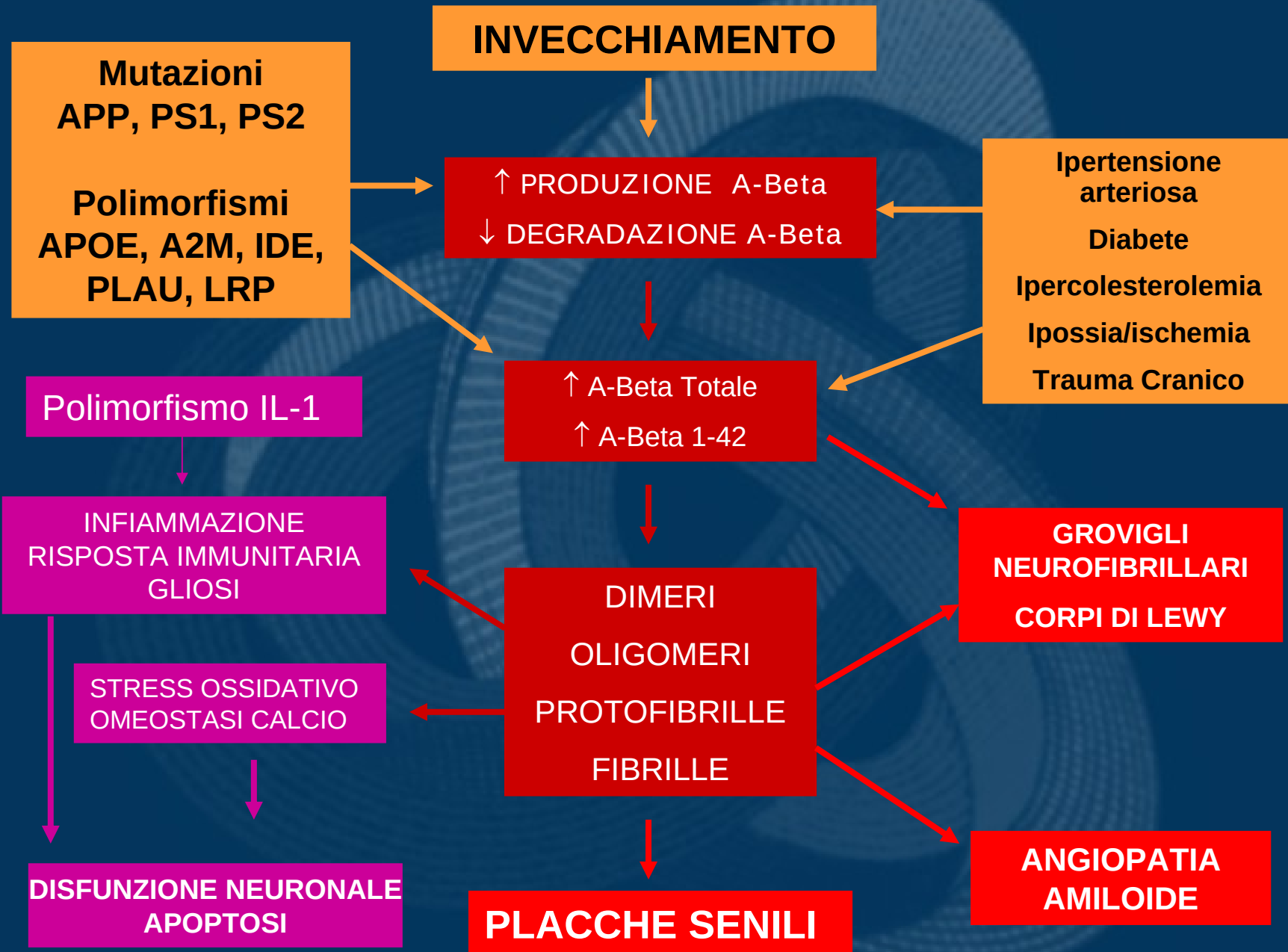
Patogenesi della DA

Fattori di rischio

- Età
- Storia familiare
- Mutazioni sui cromosomi 1, 14, 21
- Apolipoproteina E $\epsilon 4$
- Alfa 2 macroglobulina
- Trauma cranico
- Sesso femminile
- Sindrome di Down

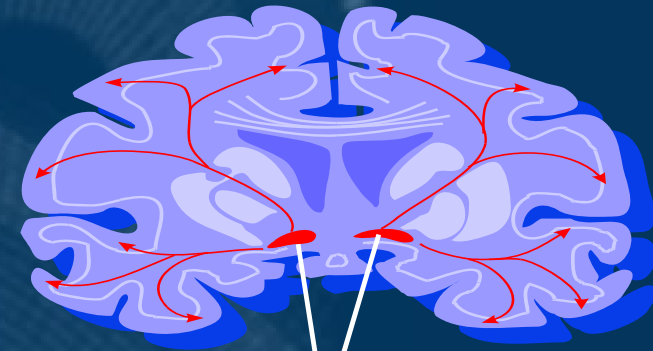
Fattori potenzialmente Protettivi

- Uso di estrogeni
- Riserva cognitiva pre-esistente
- Uso di farmaci antinfiammatori
- Apolipoproteina E $\epsilon 2$ (?)
- Uso di farmaci antiossidanti

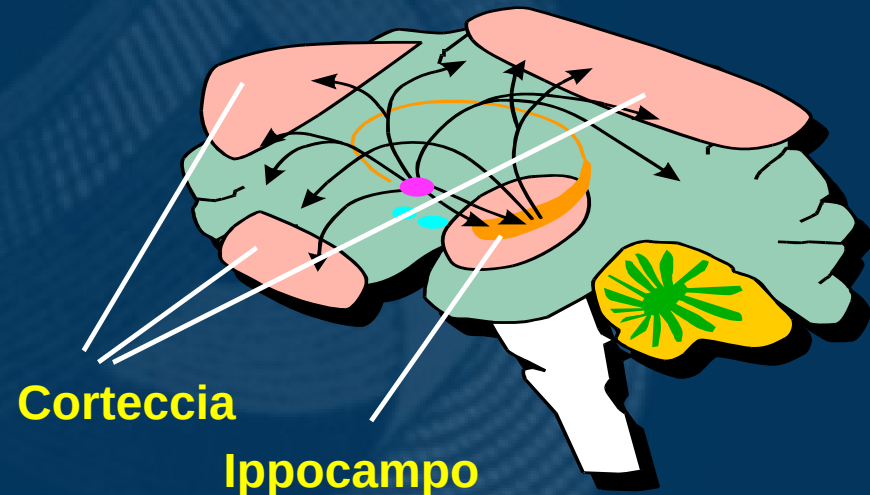


Il deficit colinergico dell'AD determina la sintomatologia clinica

- Deficit colinergico
 - Perdita progressiva dei neuroni colinergici
- ↓
- Riduzione progressiva dell'ACh disponibile
- ↓
- Compromissione di ADL, comportamento e funzioni cognitive



N. basale del Meynert



Corteccia

Ippocampo

Quadro clinico

Declino cognitivo

- * Perdita di memoria
- * Disorientamento temporale e spaziale
- * Afasia
- * Aprassia
- * Agnosia
- * Difficoltà delle funzioni esecutive

Disturbi del Comportamento

- * Oscillazioni dell'umore
- * Alterazioni della personalità
- * Psicosi
- * Agitazione
- * Wandering
- * Sintomi neurovegetativi

Demenza

Compromissione funzionale

- * IADL
- * ADL

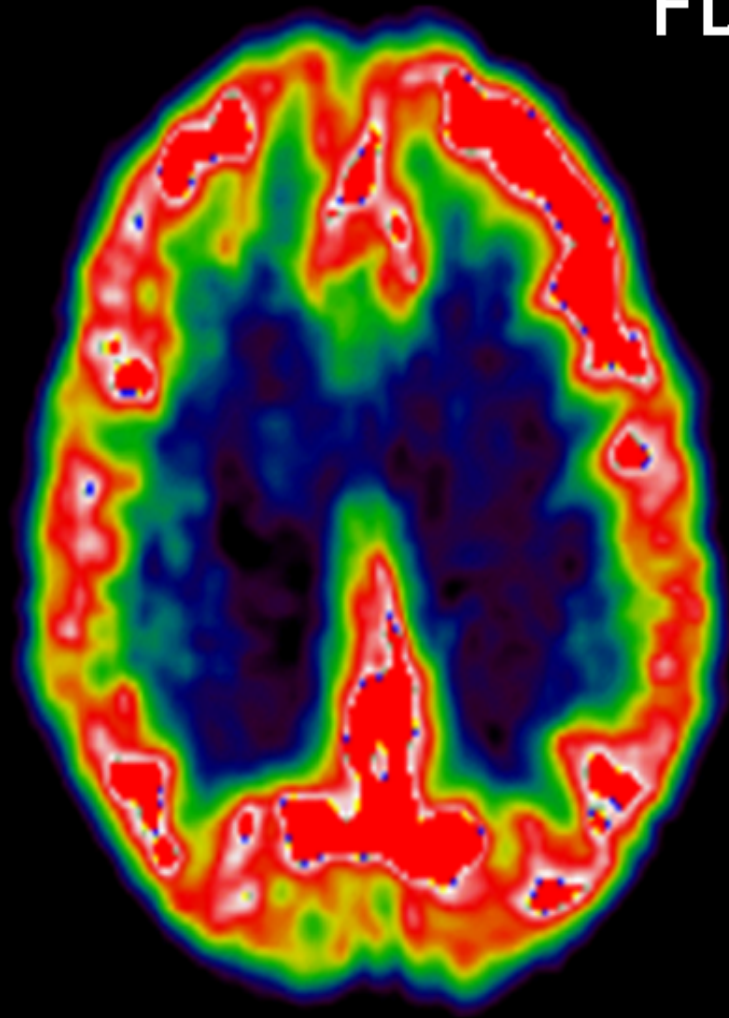
Iter diagnostico

- **Esami di routine**
 - Anamnesi e obiettività generale e neurologica
 - Indagini di laboratorio
 - Emocromo, elettroliti, calcio, glucosio, funzionalità epatica e renale, vitamina B12 e folati, sierologia per la lue
- **Indagini mirate**
 - Altre indagini di laboratorio
 - Test HIV, radiografia del torace, esame urine, screening tossicologico
 - Test neuropsicologici (test di screening, batteria estesa), valutazione psicocomportamentale, valutazione dello stato funzionale
 - Stadiazione di gravità della demenza (CDR)
 - Neuroimaging
 - Puntura lombare
- **Indagini specifiche**
 - SPECT
 - Test genetici (genotipizzazione APOE, mutazioni APP e preseniline)

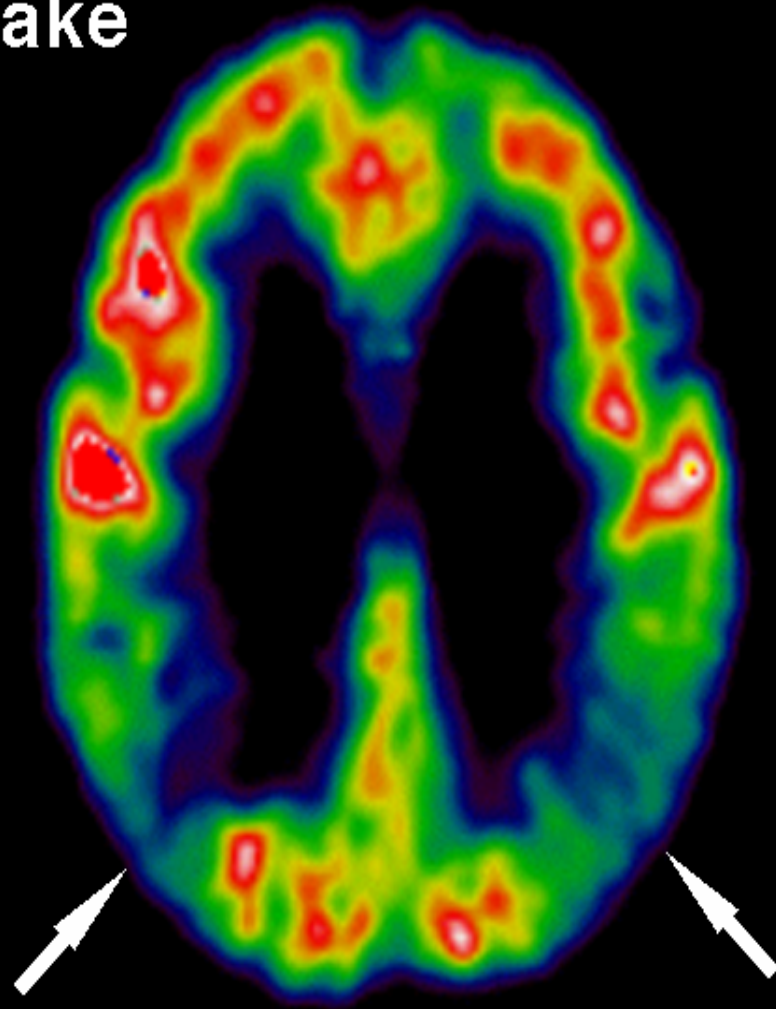
Indagini strumentali

- TC e/o RM cranio-encefalo risultano **necessarie** per escludere lesioni strutturali
 - ematoma sottodurale
 - tumori
 - idrocefalo normoteso
 - lesioni ischemiche
- **Ogni paziente con demenza deve eseguire in fase diagnostica un'indagine di neuroimaging strutturale**

^{18}F FDG uptake

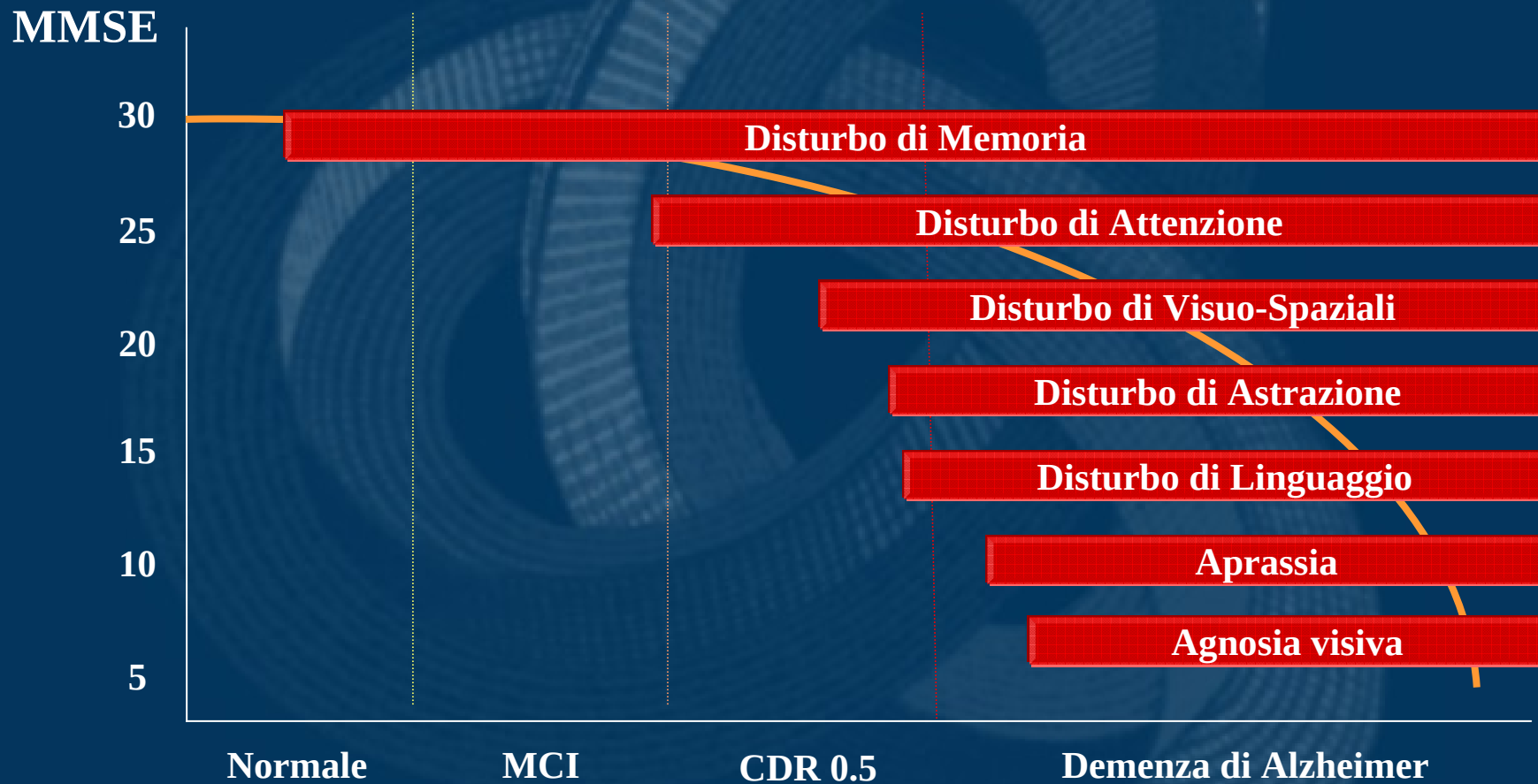


Normal brain



Alzheimer's disease

La Progressione dei Disturbi Neuropsicologici



Demenza vascolare

Requisiti di base

Criteri diagnostici NINDS-AIREN

- Presenza di demenza
- Evidenza di malattia cerebrovascolare
- Correlazione dei due disturbi

Classificazione delle demenze vascolari

- **Infarti lacunari**
 - Assenza di storia di stroke
 - Demenza progressiva con deficit focali o demenza a tipo frontale
- **Infarto singolo strategico**
 - Improvvisa sintomatologia afasica, agnosica, amnestica o frontale
- **Infarti multipli**
 - Deficit cognitivi e motori progressivi 'a scalini'
- **Malattia di Binswanger**
 - Demenza, apatia, agitazione, segni cortico-spinali/bulbari

Caratteristiche della demenza vascolare

- **Anamnesi**
 - Inizio associato a stroke
 - Possibile miglioramento sintomatico
 - Decorso a 'scalini'
- **Esame neurologico**
 - Segni neurologici focali
- **Imaging**
 - Infarto sopratentoriale
- **Concordanza anamnesi/obiettività/imaging**
 - Coincidenza temporale
 - Coincidenza di sede lesionale

Demenze degenerative non Alzheimer

- Demenza fronto-temporale
- Demenza a corpi di Lewy
- Degenerazione cortico-basale
- Paralisi sopranucleare progressiva
- Malattia di Huntington

Demenze dei lobi fronto-temporali

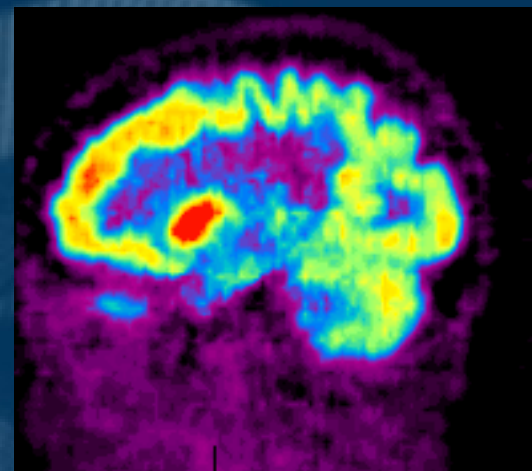
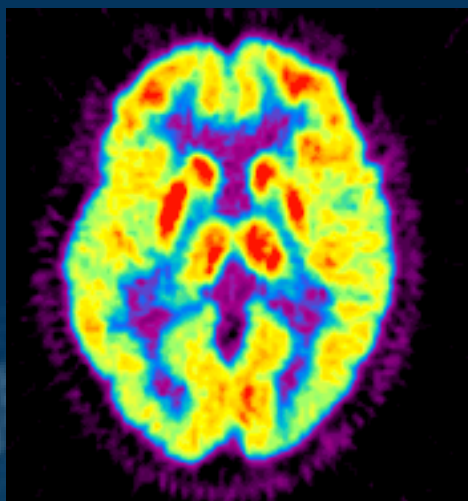
- Malattia di Pick
- Demenza fronto-temporale
- DFT associata a malattia dei motoneuroni
- Afasia progressiva non fluente
- Demenza semantica
- Prosopoagnosia progressiva

Criteri diagnostici per le demenze fronto-temporali

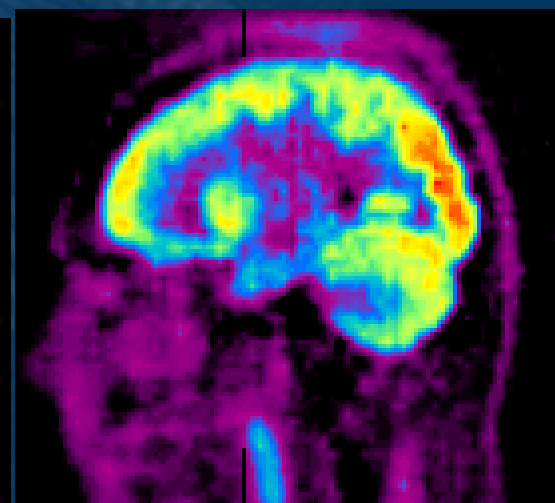
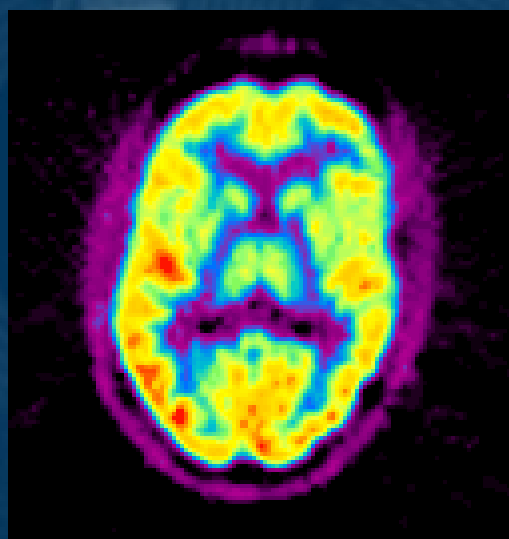
Inizio insidioso e progressione lenta di un deficit caratterizzato da:

- Compromissione cognitiva con prevalente perdita di capacità di giudizio con:
 - Disinibizione e impulsività
 - Alterazione della condotta sociale, perdita dell'identità sociale
 - Ritiro sociale
- Una o più delle seguenti condotte: continua esplorazione orale e manuale, iperfagia, ecolalia, attività impetuose, eccessiva giovialità, azioni o linguaggi inappropriati o ad argomento sessuale
- Deficit del giudizio o alterazione del comportamento sproporzionato al deficit mnesico

Soggetto sano

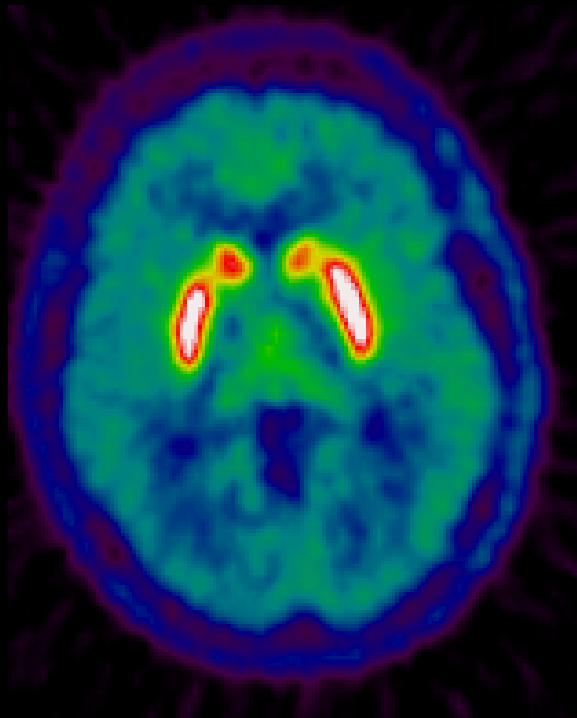


Soggetto con
demenza
fronto-temporale

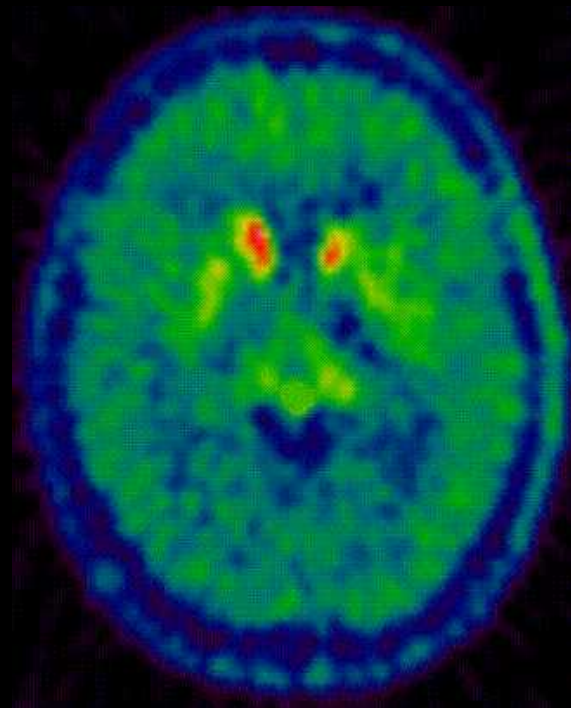


Demenza a corpi di Lewy

- **Caratteristica principale**
 - Declino cognitivo progressivo che interferisce con le normali funzioni; disturbo della memoria 'secondario'; preminenza di disturbi di attenzione, abilità frontali e visuo-spaziali
- **Due delle seguenti caratteristiche**
 - Fluttuazione della vigilanza, attenzione e capacità cognitive
 - Allucinazioni visive strutturate
 - Segni di parkinsonismo spontaneo
- **Caratteristiche aggiuntive**
 - Cadute/Sincopi/Perdite transitorie di coscienza
 - Sensibilità ai neurolettici
 - Deliri sistematizzati/Allucinazioni in altre modalità
- **Caratteristiche di esclusione**
 - Storia di stroke o segni motori focali o lesioni TAC
 - Segni fisici o reperti strumentali indicativi di altre malattie



Soggetto con m. di
Alzheimer

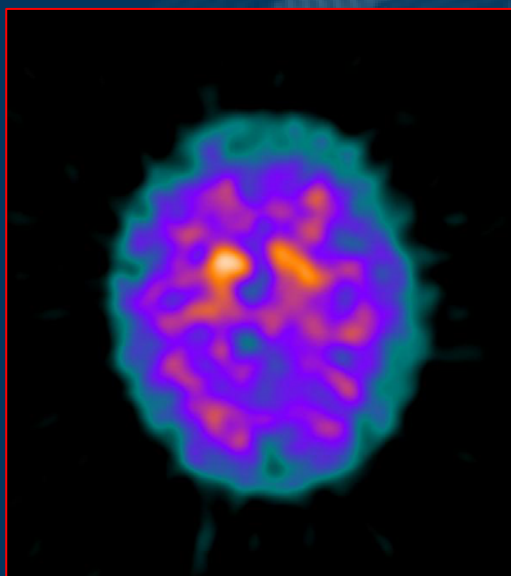


Soggetto con m. di
Parkinson

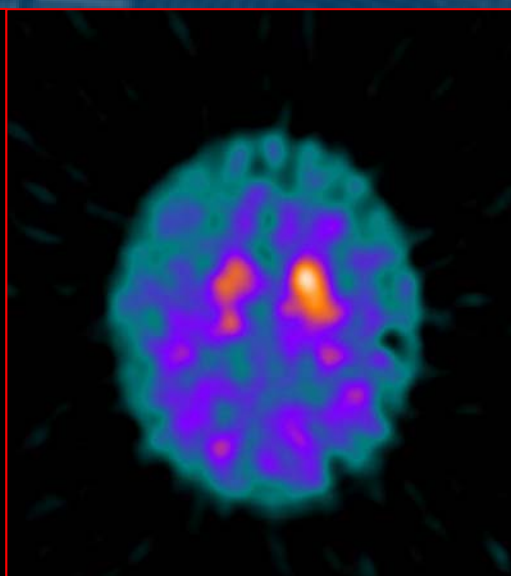
$[^{123}\text{I}]$ FP-CIT

LBD

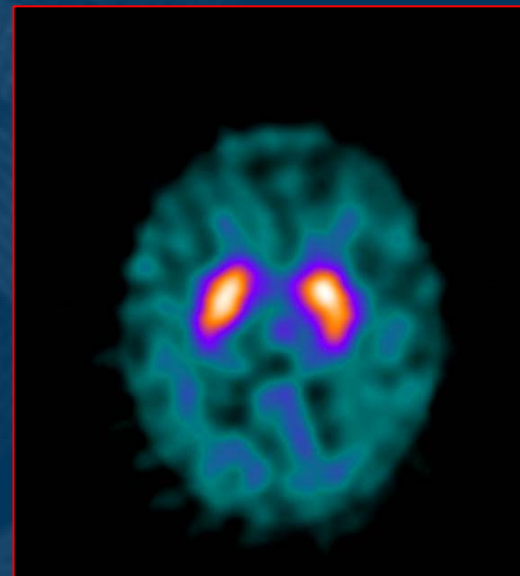
AD



grave



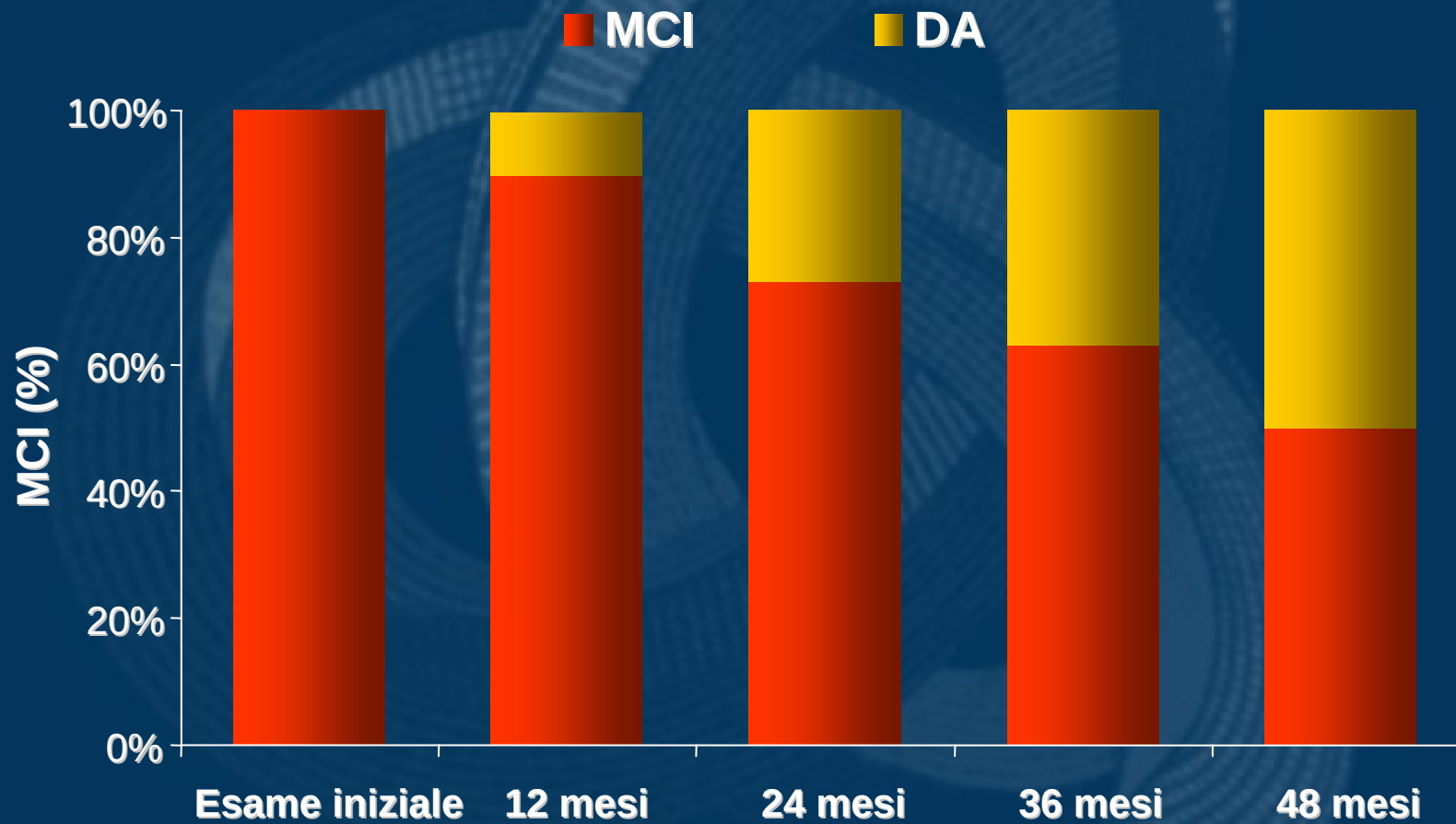
moderato



Criteri diagnostici e relativi strumenti per Mild Cognitive Impairment (MCI)

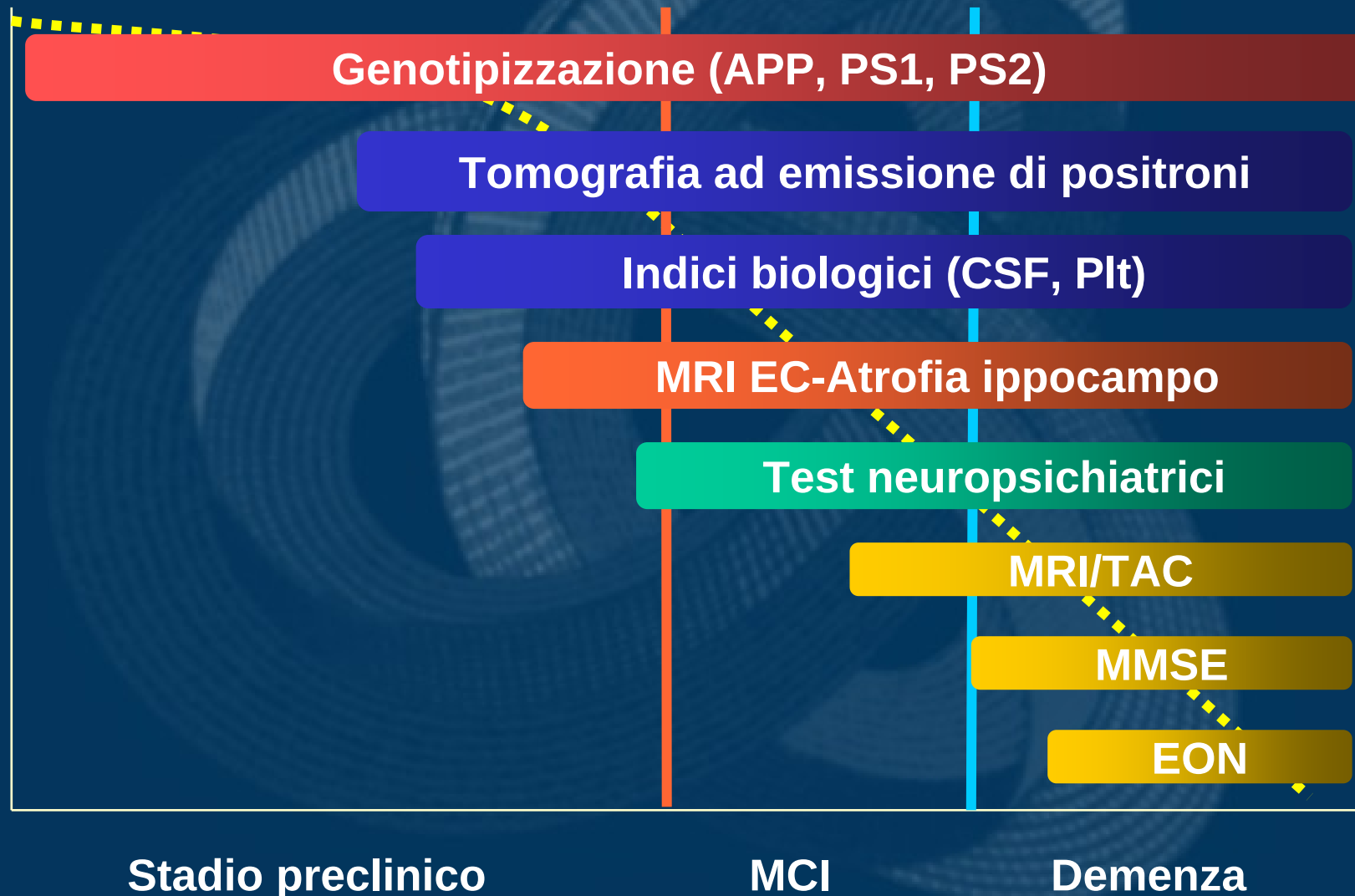
1. **Disturbo di memoria** definito come la presenza di almeno uno dei seguenti:
 - a) riferito direttamente dal soggetto
 - b) riferito dal familiare del soggetto
 - c) riferito dal medico curante
2. **Presenza di tutte le seguenti caratteristiche:**
 - a) assenza di impatto funzionale
 - b) test di cognitività globale normali (entro 0.5 deviazioni standard dalla media di soggetti di controllo di pari età e scolarità)
 - c) test di memoria anormali per l'età (1.5 deviazioni standard al di sotto della media di soggetti di controllo di pari età e scolarità)
 - d) assenza di demenza
3. La **diagnosi** viene raggiunta per consenso tra il neurologo, il geriatra, il neuropsicologo, l'infermiere e le altre figure professionali che hanno valutato il soggetto attraverso i seguenti strumenti diagnostici:
 - a) **valutazione clinica**
anamnesi (con paziente e familiare)
esame obiettivo neurologico
Short Test of Mental Status
Geriatric Depression Scale di Yesavage
Hachinski Ischemic Score
Record of Independent Living
 - b) **valutazione neuropsicologica**
Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised
Wechsler Memory Scale-Revised
Auditory Verbal Learning Test
Wide-Range Achievement Test-III
 - c) **esami di laboratorio**
emocromo
VES
vitamina B12 e acido folico, funzione tiroidea
TPHA
 - d) **esami strumentali**
TC o RM encefalica
se indicati: puntura lombare, EEG, SPECT

Tassi annuali di conversione dal deterioramento cognitivo lieve (MCI) alla demenza durante 48 mesi

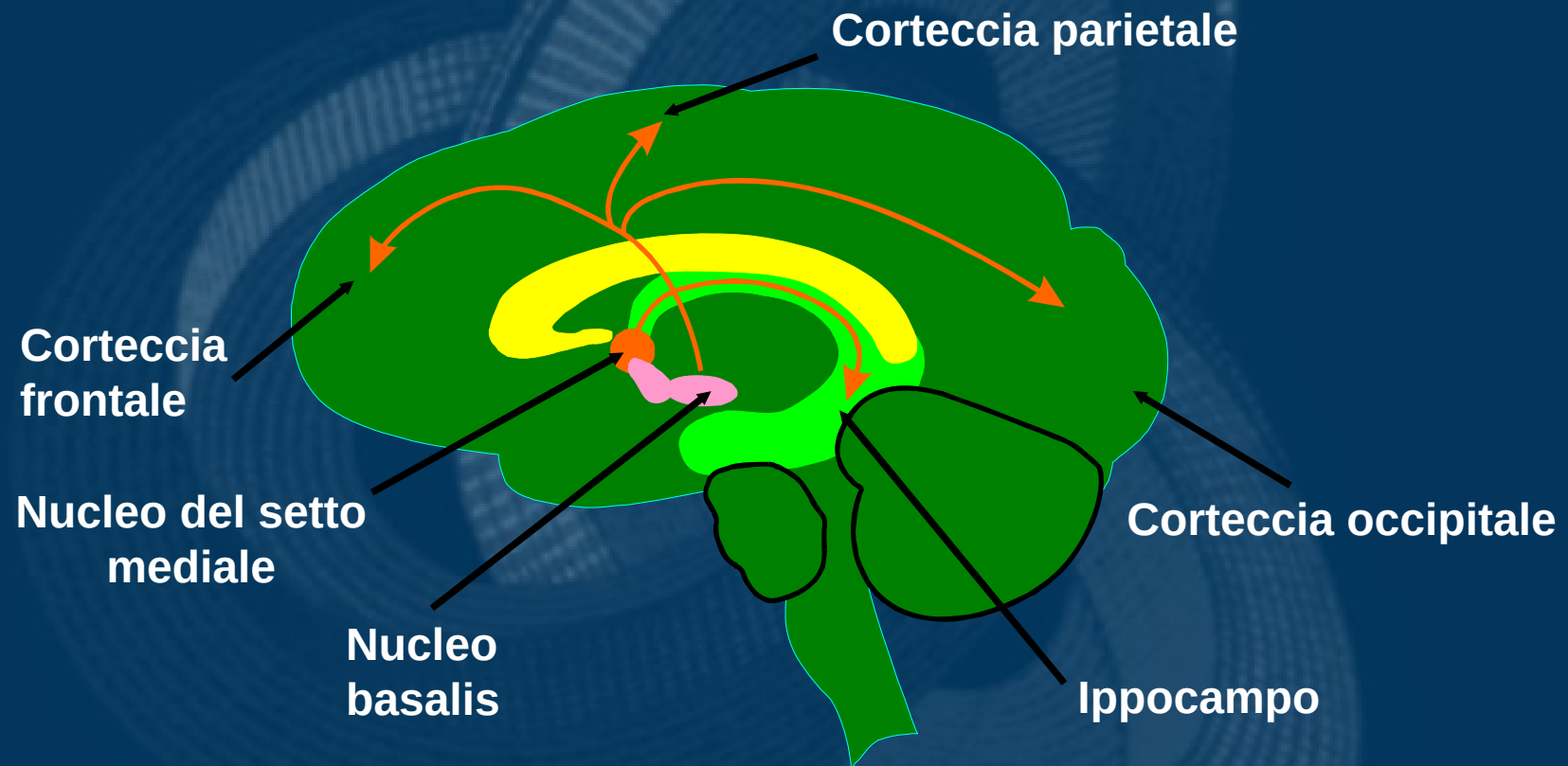


Da Petersen et al, Arch Neurol 1999; 56: 303-8

I Marcatori della Diagnosi della Malattia di Alzheimer



Sistema Colinergico: proiezioni su aree di interesse cognitivo



TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER:

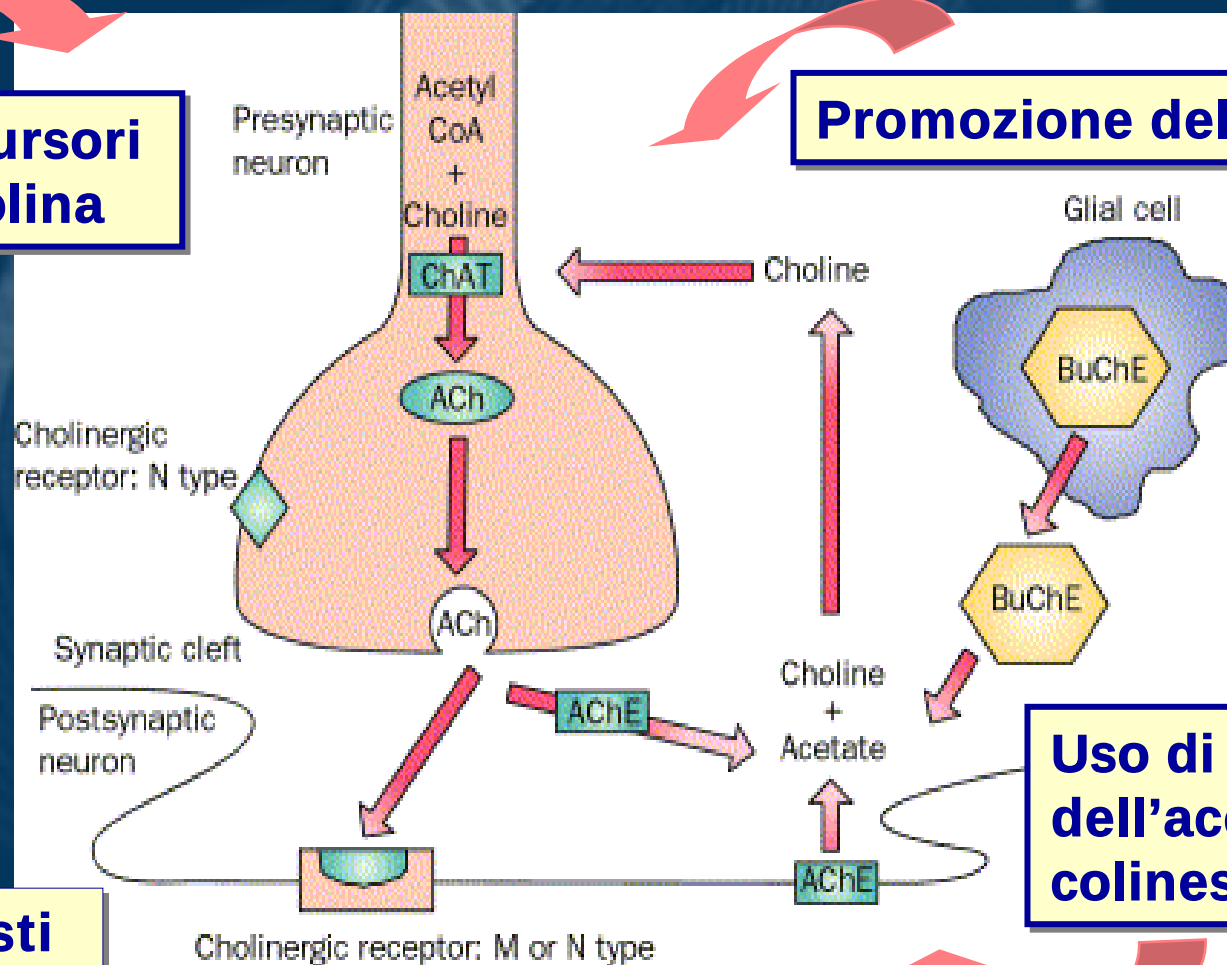
OBIETTIVI

- Diagnosi precoce e accurata
- Eliminazione o riduzione della morbidità
- Informazione e supporto ai *caregivers*
- Terapie specifiche per la MdA

Strategie d'intervento sulla trasmissione colinergica

Uso di precursori dell'acetilcolina

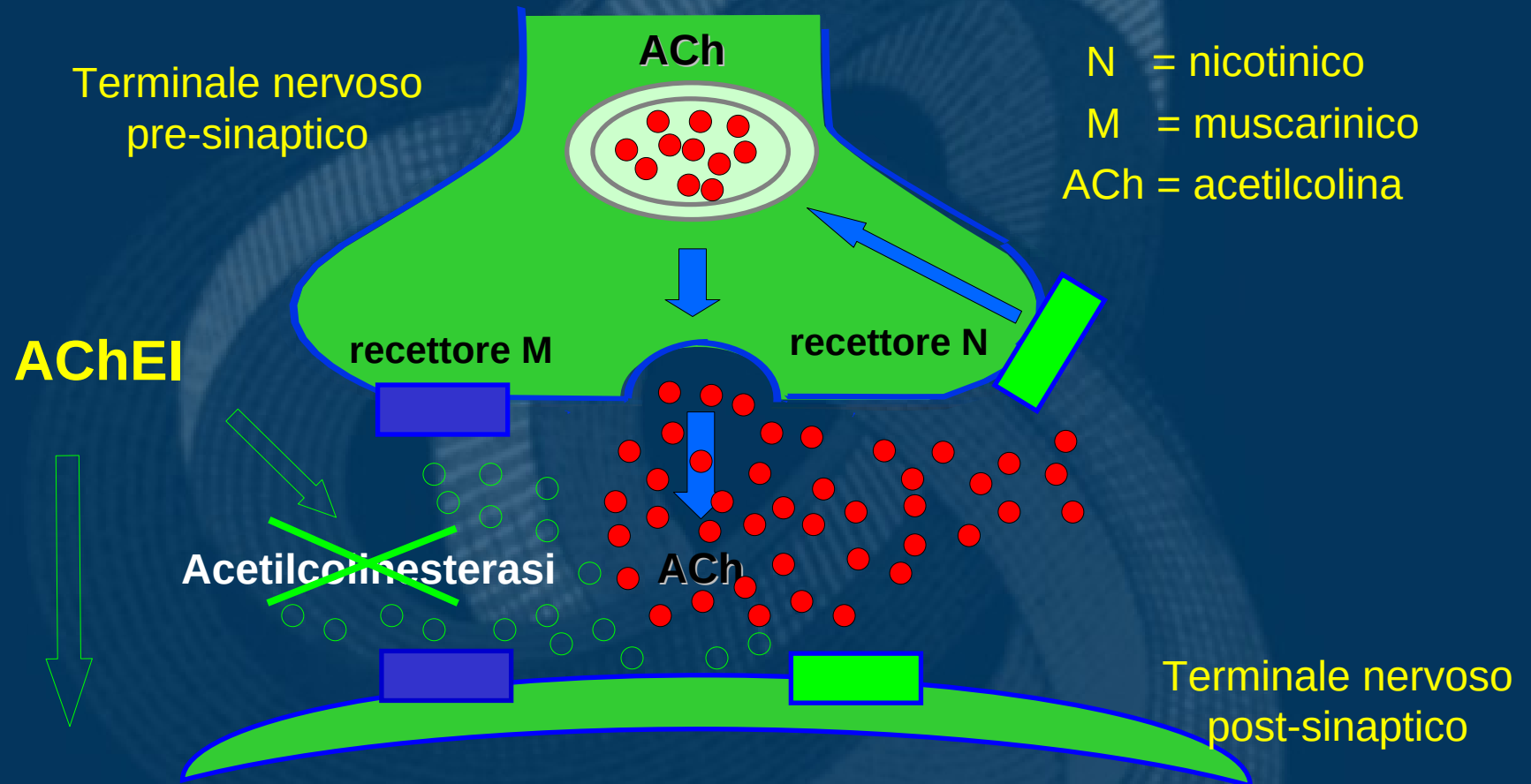
Promozione del rilascio



Uso di agonisti colinergici

Uso di inibitori dell'acetilcolinesterasi

Sinapsi colinergica



Aumentata disponibilità di ACh a livello sinaptico (AChE-inibizione)



Physostigma venenosum

AChEI nella M. Alzheimer

Carbamato: FISOSTIGMINA
RIVASTIGMINA (Exelon®, Prometax ®)

Aminoacridine: TACRINA (Cognex®)

Piperidine: DONEPEZIL (Aricept®, Memac®)

Alcaloidi terziari: GALANTAMINA (Reminyl®)

TERAPIE COLINERGICHE

FARMACO	AZIONE	TOSSICITA'	DOSE	NOME COMM.
---------	--------	------------	------	------------

Tacrina	AChE	si	4	Cognex
----------------	------	----	---	--------

Donepezil	AChE	no	1	Aricept, Memac
------------------	------	----	---	----------------

Rivastigmina	A + BChE	no	2	Exelon
---------------------	----------	----	---	--------

Galantamina	AChE	no	2	Reminyl
	+			
	Modulatore allosterico			

AChEI - CARATTERISTICHE GENERALI

Compromissione Cognitiva Lieve-Moderata

Risposta Individuale

Effetto Dose/Efficacia

Effetto Dose/Tollerabilità

Dose Massima Tollerata

Titolazione della Dose

Adverse events during AchEI treatment

Early

- Nausea
- Vomiting
- Diarrhea
- Dizziness
- Anorexia
- Abdominal pain
- Weight loss

Class effects of AchEI

Late

- Confusion
- Agitation
- Insomnia
- Depression
- Anxiety
- Dizziness

Likely related to
AD progression

Memantina nella AD moderato-severa

- Memantina primo ed unico farmaco antagonista del recettore del glutammato NMDA per la AD
- Memantina riduce i livelli elevati di glutammato sinaptico preservando l'attivazione fisiologica necessaria all'apprendimento ed alla memoria
- Memantina è autorizzata per le forme severe e moderatamente severe della AD