

# DEMENZA

**Romeo Lucioni - Loredana Reddavid**

Il termine di demenza si riferisce a “disturbi mentali” caratterizzati da un’evoluzione cronica e progressiva che porta ad un’alterazione definitiva delle funzioni psico-mentali che interessano sia l’intelligenza che la personalità; questi, a loro volta, influenzano e alterano la condotta relazionale e sociale sottese alle dinamiche emotivo-affettive e alle capacità reattivo-adattive.

Da un punto di vista neuro-biologico la prima classificazione delle demenze provvede a dividerle in:

**A - localizzate:** che interessano strutture.

a) corticali; b) sottocorticali; c) assiali;

**B - generalizzate.**

\*\*\*

**Aa - demenze corticali:**

presentano deficit di memoria = disturbo precoce e insidioso  
dell’ astrazione  
delle capacità di giudizio

tipo: Pick e Alzheimer

**Ab - demenze sottocorticali:**

presentano: difficoltà nella memorizzazione, con perdita della memoria nominale, alterazioni afasiche, agnosiche e prassiche (sintomi caratteristici di lesioni neocorticali della convessità);

anche ritardo e inibizione mnesica, più che vera e propria amnesia;

scarsa capacità di relazione interpersonale;

diminuzione dell’attenzione (indica lesioni del corpo striato e del tronco)

si accompagnano a: segni neurologici come atassia  
quadro di parkinsonismo  
disturbi dei movimenti involontari  
disartria (compromissione pontina).

Questi sintomi sono frequenti nella malattia di Parkinson ed in quella di Huntington e nella sindrome di Binswanger che, frequente negli ipertesi, si accompagna a demielinizzazione severa della sostanza bianca dei centri ovali.

**Ac - demenze assiali:**

presentano: alterazioni temporali mediali (temporo-ippocampiche);

quadro clinico:

?? perdita della memoria di ritenzione;

?? disturbi dei meccanismi crono-mensici con episodi di confusione e disorientamento

?? atassia

?? incontinenza sfinterica

Esempi: Demenza di Wernicke - Korsakoff  
Sindrome di Hakim

### **B - DEMENZE GLOBALI:**

combinano lesioni corticali e sottocorticali

si vedono maggiormente negli stadi avanzati della demenza vascolare, multifartuale e nei quadri post-encefalitici.

\*\*\*\*\*

Le più comuni sindromi demenziali nell'anziano sono:

### **A - demenze primarie:**

~~/~~ malattia di Alzheimer

~~/~~ degenerazioni del lobo frontale

### **B - demenze secondarie:**

~~/~~ demenza vascolare

~~/~~ demenza con lesioni dei gangli della base

~~/~~ demenza idrocefalica

~~/~~ leucoencefalopatie

~~/~~ sindromi atrofiche focali

~~/~~ demenza infettiva

### **C - demenze associate ad altre malattie degenerative** come:

Parkinson F02.3 (294.1)

Paralisi progressiva sopranucleare

Corea di Huntington F02.2 (294.1)

\*\*\*\*\*

## **QUADRI CLINICI**

Il DSM IV è risultato di aiuto per dare un quadro classificatorio completo della demenza anche se, dal punto di vista descrittivo-nosologico, questo capitolo è in costante modificazione proprio perché l'interesse dei ricercatori porta ad un numero di contributi pubblicati sulle principali riviste scientifiche di quasi 5 lavori al giorno.

## 1 - DEMENZA DI TIPO ALZHEIMER

Demenza Tipo Alzheimer, con Insorgenza precoce:

F00.00 non complicato

F00.01 con Deliri

F00.03 con Umore Depresso

Demenza Tipo Alzheimer, con Insorgenza Tardiva

F00.10 non complicato

F00.11 con Deliri

F00.13 con Umore Depresso

È la forma più frequente di demenza (60%); l'esordio si verifica dopo i 60 anni, ma sono descritti casi più rari tra i 40 ed i 50 anni; la durata della malattia è di circa 8 anni. L'incidenza è pari al 2,3% della popolazione sopra i 60 anni ed aumenta con l'età, più precisamente, di 0,5% per anno tra i 65 ed i 69 anni; dell'1% tra i 70 ed i 74 ; del 2% tra i 75 ed i 79; del 3% tra gli 80 e gli 84.

Recenti acquisizioni riferiscono che, a livello mondiale, le percentuali sono 5-8% nelle persone sopra i 65 anni; 15-20% negli ultra settantacinquenni; dal 25 al 50% nella popolazione oltre gli 85 anni.

Nei reperti anatomici si osserva che macroscopicamente il cervello ha un aspetto diffusamente atrofico, i solchi sono ampliati, il terzo ventricolo e quelli laterali presentano allargamenti simmetrici di vario grado. Benché generalizzata, l'atrofia tende a interessare maggiormente i lobi frontali e parietali con riduzione numerica dei neuroni dell'ordine del 30-40%.

Dal punto di vista microscopico, è caratteristica la presenza di *placche senili o neuritiche*, in qualsiasi strato della corteccia cerebrale, nell'ipotalamo, nei corpi mamillari. Altra caratteristica microscopica è la presenza delle *placche neurofibrillari* in ogni sezione della neocortex, ma particolarmente a livello dell'ippocampo, del giro para-ippocampale e del nucleo amigdaloidale.

L'ipotesi del deficit colinergico presinaptico e, in particolare dell'enzima acetilcolina-transferasi, è correlato in modo significativo con quello che è il sintomo principale della malattia: la perdita delle funzioni mnesiche.

**Clinica:** I primi segni di malattia spesso si mostrano come *perdita della memoria procedurale*: il paziente si dimentica come si guida l'automobile, come si eseguono mansioni e lavori abituali, anche se non quotidiani, sino a perdere la capacità di procedure quasi istintive come sono il vestirsi ed il mangiare.

Il disturbo della memoria è seguito da altri disturbi della sfera cognitiva quali la comprensione del linguaggio, la capacità di formulare una frase e tendenza all'ecolalia, disturbi dell'orientamento visuospatiale, incapacità all'uso di oggetti comuni, ecc.

Nelle prime fasi di malattia lo studio con radioisotopi (Pet e fluoro-diossido-glucosio marcato con  $^{18}\text{F}$ ) permette evidenziare una diminuzione del metabolismo biparietale (specialmente in presenza di componenti aprassiche) e bitemporale posteriore (specie nei pazienti con alterazioni del linguaggio).

La SPECT eseguita con HMPAO (idrossimetil-propilecuaminossina) o ECD (etilcistrinato dimero) marcati con  $^{99m}\text{Tc}$ . dà gli stessi risultati della Pet.

Le indagini radiologiche, quali TAC e RMN, sono necessarie per valutare il grado di atrofia che, peraltro, nelle fasi iniziali, possono rientrare nei limiti della norma. Da qui l'importanza di eseguire una adeguata batteria di test quali il Mini Mental State Examination, il Naming Test, il Test di Blessed, ecc.

Dal punto di vista terapeutico, non esistono farmaci in grado di modificare l'evoluzione della malattia anche se buoni risultati si stanno ottenendo con quelli cosiddetti anticolinesterasici.

Merita un cenno la associazione tra malattia di Alzheimer e sindrome di Down: tutti i portatori della trisomia 21 presentano le placche senili e la degenerazione neurofibrillare se sopravvivono oltre i 40 anni, presentando anche i segni della demenza.

Recentemente è stato individuato, in famiglie con malattia di Alzheimer ad esordio presenile, il gene responsabile localizzato sul cromosoma 21 e precisamente una mutazione a carico del gene per la *amyloid precursor protein* a trasmissione autosomica dominante.

## **2 - DEGENERAZIONE DEI LOBI FRONTALI**

È caratterizzata da un coinvolgimento prevalente dei lobo frontali con possibile estensione alle aree corticali temporali anteriori. Tale sede giustifica il quadro clinico, caratterizzato da cambiamenti della personalità, disturbi del comportamento, sintomi affettivi e disordini del linguaggio espressivo.

L'età di esordio di questa forma di demenza è presenile e la durata media della malattia è di 7 anni.

Nella porzione frontale del cervello si trovano le aree 9,10 e 46 di Brodmann che svolgono importanti funzioni:

area 9: riguarda l'impulso psicomotorio superiore per il quale il soggetto si percepisce vivo e attivo;

area 10: contiene le sequenze motorie che permettono movimenti controllati dall'area 9. Lesioni delle aree 9 e 10 portano alla perdita dell'iniziativa psicomotoria, ad apatia, ad indolenza e distacco, sino alla inattività totale.

area 46: una lesione in questa zona porta al disturbo alogico del pensiero (Kleist); il paziente non vincola le cose che vede, che tocca o che sente; ha una amnesia per ciò che accade, che equivale alla *vera demenza*.

Il sistema colinergico, a differenza della demenza di Alzheimer, risulta risparmiato, mentre prevale l'interessamento del sistema dopaminergico corticale frontale.

Dal punto di vista istopatologico, si caratterizza per alterazioni degenerative a carico delle tre lamine superficiali del lobo frontale e, in minor misura, del lobo temporale anteriore, che si presentano come gliosi, microvacuolizzazioni, riduzione dei rapporti sinaptici. Il peso del cervello è solo lievemente ridotto nella *Frontal Lobe Dementia*, ma nella *Malattia di Pick* si osserva una severa atrofia.

Possiamo distinguere:

✎ **degenerazione del lobo frontale :**

si accompagna ad atrofia dei lobi frontali, del corpo striato, dell'ippocampo e dell'amigdala; dilatazione del sistema ventricolare anteriore; gliosi astrocitaria nelle lamine corticali I e II; istochimica negativa per la proteina tau e per la ubiquitina.

✎ **demenza prefrontale tipo Arnold Pick : F02.0 (290.10)**

presenta lesioni più severe e più circoscritte; tipica presenza di neuroni rigonfi e cellule balloniformi con corpi argirofili di Pick nel corno di Ammone. Istochimica positiva per la proteina tau e l'ubiquitina;

✎ - **degenerazione frontale lobare o *sindrome del neurone motore superiore e inferiore***; combina una demenza con segni di disfunzione del neurone motore (atrofia e piramidalismo).

Alla TAC si osserva atrofia fronto-temporale.

Oltre all'atrofia frontale si rileva una caratteristica degenerazione dei motoneuroni spinali; inclusioni ubiquitino positive (ma tau negative) dei motoneuroni corticali, della lamina II della corteccia frontale e temporale e del giro dentato.

✎ Ci sono casi di degenerazione frontale che producono una sindrome non Alzheimer, più comune della sindrome di Pick, che si accompagna ad atrofia dei nuclei caudati.

✎ Altri casi meno comuni, sono caratterizzati da inclusione ialina intracellulare e da sintomi di amnesia, apatia, alterazioni motorie, psicosi, corea, atassia, tremore, disartria, disfagia, e dimostrano, alla TAC e alla RMN, una atrofia moderata senza predilezione lobare.

### **3 - DEMENZA VASCOLARE**

F01.80 non complicata

F01.81 con Deliri

F01.83 con Umore Depresso

È considerata la seconda causa di demenza negli anziani, ma sta diventando sempre più la prima causa, visto che la SDAT (Senile Dementia Alzheimer Type) si caratterizza per lesioni lacunari sottocorticali multiple (**stato lacunare**) oppure ubicate nella sostanza bianca (**malattia di Binswanger**) o in entrambe.

Sono state descritte due forme:

?? *Demenza arteriosclerotica corticale*: con interessamento delle grandi arterie, caratterizzata da segni neurologici focali quali afasia, emianopsia, deficit sensitivi e motori, ecc.

?? *Demenza arteriosclerotica sottocorticale*: per interessamento della capsula interna, dello striato, del talamo e del ponte, caratterizzata da segni extrapiramidali, paralisi pseudobulbare, ecc.

In questa **encefalopatia multininfartuale** il decadimento cognitivo è causato da strock ischemico o emorragico o da lesioni cerebrali ischemico-ipossiche che solo per il 10 % interessano la corteccia. Le manifestazioni cliniche si riferiscono a episodi improvvisi di deterioramento cognitivo così da essere chiamato *scadimento a gradini o fluttuante*, messo in evidenza anche con la Hachinski Ischemia Scale . I tratti della personalità premorbosa possono essere conservati a lungo, così come la consapevolezza di malattia.

La demenza è di **tipo bradifrenico sottocorticale** con:

- disordini della memoria,
- ridotte abilità dell'uso delle conoscenze,
- rallentamento del pensiero,
- alterazione personologiche di tipo affettivo come apatia, inerzia e depressione,
- deficit dell'attenzione e della supervisione.

Il vocabolario, il linguaggio e le funzioni percettivo-gnosiche e prassiche (solo il 10 % delle lesioni ischemiche riguardano la corteccia) sono ben conservate fino alle fasi più avanzate.

Per la diagnosi si considerano, oltre all'alterazione mnestica, due o più disturbi cognitivi che riguardano:

- orientamento
- attenzione
- linguaggio
- funzioni video-spaziali
- funzioni esecutive
- controllo motorio
- prassia

che possono interferire con le funzioni della vita quotidiana indipendentemente dalle condizioni fisiche generali.

Nella TAC e, soprattutto, nella RMN si osservano piccoli infarti con degenerazione cistica (lacunare) tipica nel neostriato e nella protuberanza; a volte, i gangli della base risultano letteralmente colpiti da piccole lacune.

## ✍ **stato lacunare**

è dovuto all'occlusione multipla di piccoli rami perforanti delle arterie cerebrali che in 1/4 dei casi si accompagna a demenza; può presentarsi come asintomatico o con manifestazioni cliniche di tipo:

- **pseudobulbare** (riflesso masseterino aumentato)
- **pseudoparkinsoniano** (interessamento del fascio piramidale)
- **prefrontale** per:
  - aprassia della marcia (andatura magnetica)
  - incontinenza urinaria (anosognosia minzionale) da lesione della porzione postero-mediale della circonvoluzione frontale superiore
  - segni di liberazione corticale: grafsping e groping reflex, riflesso di suzione
  - paratonia
  - sindrome disecutiva prefrontale con deficit dell'attenzione, incapacità a risolvere problemi, perseverazioni, incapacità a controllare le risposte comportamentali automatiche e a contenere le reazioni emotive
  - disturbi comportamentali come:
    - \_ abulia
    - \_ rallentamento psicomotorio
    - \_ mancanza di spontaneità
    - \_ distraibilità
    - \_ perseverazioni che riguardano processi cognitivi:
      - strategia cognitiva
      - recupero dell'informazione dalla memoria semantica
      - operazioni motorie
    - \_ amnesia
    - \_ voce bisbigliante
    - \_ depressione.

## ✍ **leucoencefalopatia sottocorticale di Biswanger :**

è stata descritta in pazienti ipertesi ed è caratterizzata da atrofia della sostanza bianca (leucoaraiosi) periventricolare (con conservazione delle fibre U) soprattutto nel lobo frontale, occipitale e temporale, con corteccia intatta.

Si evidenziano infarti lacunari multipli e clinicamente può presentarsi come:

- **asintomatica**
- **con cambiamenti del carattere** (abulia, agitazione, irritabilità, rallentamento psicomotorio, sindrome disecutiva)
- **lenta evoluzione in demenza**

Alla TAC si osservano aree di marcata ipodensità; alla RMN iperintensità in T1 e T2 che risparmia le aree meno soggette al rischio perfusionale:

- fibre a U sottocorticali

- capsula esterna
- claustrum
- capsula interna.

☞ Nella **malattia di Huntington** si evidenzia una demenza progressiva con corea ed alterazioni della personalità e della struttura emotivo-affettiva.

Nella TAC e nella RMN si vede atrofia dei nuclei caudati tanto che l'indice bicaudato è inferiore a 0,18.

☞ Merita di essere ricordata la demenza definita CADASIL o "arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia": malattia ereditaria multininfartuale individuata in circa 25 famiglie europee. L'anomalia cromosomica è stata individuata sul cromosoma 19q21 e sarebbe responsabile di alterazioni della parete vasale, sia delle arterie che delle arteriole, con particolare interessamento della media, tipo deposizione di collagene e ialinosi. Tali depositi caratteristici possono essere individuati mediante biopsia della cute o del nervo surale poiché le alterazioni non sono esclusive dei vasi cerebrali.

### **3 - GLIOSI PROGRESSIVA SOTTOCORTICALE**

È una demenza progressiva che porta alla morte in 3-7 anni e che colpisce i lobi frontale e temporale.

*Clinica*: importanti modificazioni del linguaggio. La TAC mostra atrofia anteriore del lobo frontale.

### **4 - NEUROACANTOCITOSI**

è una malattia familiare degenerativa con corea, tics, neuropatia periferica, demenza lieve e acantocitosi negli eritrociti.

Nella TAC si vede diminuzione del volume del neostriato; nella SPECT una ipoperfusione del caudato e del lobo frontale.

### **5 - PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA**

è classificata come di tipo parkinsoniano e si presenta con bradicinesia, rigidità, paralisi sopranucleare dello sguardo, disartria severa e demenza.

Nella TAC e, soprattutto, nella RMN si osserva atrofia mesencefalica con perdita di volume del ponte, del cervelletto e degli emisferi.

☞ Burton Drayer, studiando l'accumulazione di ferro per deficit di transferrina, ha dimostrato una ipointensità putaminale e nel locus niger in IPT2.

### **6 - MALATTIA DI WILSON**

è ereditaria e si caratterizza per deposito di rame nei gangli della base, fegato e cornea, dovuto a deficit di ceruloplasmina, proteina che trasforma il rame nel siero.

I pazienti soffrono di disartria, rigidità, anomalie cerebrali, tremori, atassia e lieve demenza.

La RMN rivela ipointensità putaminale in T1 e iperintensità in T2, ma anche iperintensità in T1 e T2.

## **7 - MALATTIA DI HALLERVORDEN-SPATZ**

è una sindrome extrapiramidale con parkinsonismo, distonia e demenza, avendo come caratteristica un deposito di ferro nel pallido e nel locus niger.

Nella TAC appare dilatazione ventricolare con atrofia corticale del cervelletto e del tronco e l'indice bicaudato risulta normale.

Nella RMN appare una ipointensità del pallido che contiene un punto iso-intenso normale (*segno dell'occhio della tigre*).

✍ In alcuni casi di demenza alla TAC si possono osservare deposizioni di calcio nei gangli della base.

## **8- MALATTIA DI FAHZ (idiopatica)**

- malattia delle paratiroidi
- intossicazione di monossido di carbonio
- intossicazioni da piombo
- radiazioni
- terapia con methotrexate

## **9 - DEMENZA IDROCEFALICA - idrocefalo normoteso (Malattia di Hakim e Adams)**

caratteristica è una triade sintomatologica: aprassia della marcia; declino cognitivo lento per progressiva insufficienza dell'attenzione; incontinenza urinaria.

Si osservano alla TAC ed alla RMN dilatazione ventricolare che non è congruente con la scarsa o nulla dilatazione dei solchi e delle cisterne. La cisternografia radioisotopica con <sup>99m</sup>Tc.-DTPA dimostra un reflusso dal IV al III ventricolo, mentre invece il liquido dovrebbe circolare verso la convessità.

La sindrome, di origine post-traumatica, post-meningitica e/o post-operatoria, è sostenuta da un blocco dello spazio subaracnoideo corticale che può essere superato con l'applicazione di una valvola verso il peritoneo, così che la demenza risulta reversibile.

## **10 - LEUCOENCEFALOPATIE**

la TAC dimostra ipodensità, mentre la RMN mostra aree ipodense in IPT2;  
la RMN con sequenze ponderate per densità protonica risulta il mezzo più idoneo per arrivare ad una diagnosi precisa.

Si devono differenziare:

**A - lesioni mielinoclastiche**, nelle quali la mielina si produce normalmente, ma si distrugge per:

- \* processo autoimmune (**sclerosi multipla**)
- \* fattori ipossici (**malattia di Biswanger, encefalopatia anossica**)
- \* fattori tossici (**malattia di Marchiafava-Bignami**)  
tollueno; radioterapia; chemioterapia.
- \* fattori infettivi:
  - **leucoencefalopatia multifocale progressiva;**
  - **encefalopatia da HIV (dementia complex) F02.4 (294.9);**
  - **malattia di Lyme.**

⌘ Le demenze infettive hanno la loro maggior espressione in:

**a) - sindrome da immunodeficienza acquisita**

dove il complesso AIDS-demenza appare alla TAC e alla RMN come atrofia senza alterazioni del parenchima, più evidenti nelle regioni temporo-insulari e temporo-ippocampali, con ventricoli dilatati, ma simmetrici, in pazienti per lo più giovani. Spesso si osservano alterazioni nel midollo spinale con mielopatia vacuolare e interessamento prevalente dei cordoni laterali e posteriori.

Il virus-HIV ha un tropismo elettivo per il cervello ed in circa il 50 % dei casi compare un declino cognitivo che evolve in sindrome demenziale sottocorticale accompagnata da deficit motori.

**b) - malattia di Creutzfeldt - Jakob (encefalopatia spongiforme subacuta)**

F02.1 (290.10)

è una malattia rara (incidenza 1/1.000.000) e nel 5 % dei casi familiare.

L'esordio avviene di solito tra i 60e gli 80 anni e si ritiene dovuto ad un'infezione da virus lento o *prione*, con un periodo di incubazione di 20 anni. E' stata segnalata la sua trasmissione attraverso l'uso di elettrodi stereotassici, l'assunzione di ormone della crescita e trapianti di cornea.

Le più evidenti alterazioni neuropatologiche si trovano nella corteccia cerebrale e cerebellare con intenso spopolamento neuronale e gliosi reattiva che si accompagna a una singolare vacuolizzazione: *stato spongioso*.

Clinica: demenza rapidamente progressiva associata ad *atassia cerebellare*, diffuse *scosse miocloniche*, disturbi del linguaggio e importanti disturbi mnesici di tipo korsakoviano. Nelle prime fasi compaiono: apatia, trascuratezza, rallentamento psicomotorio, deficit cognitivi.

L'atassia cerebellare evolve rapidamente verso uno *stato acinetico* con mioclonie, cecità corticale e stato confusionale grave.

Alla TAC si osserva atrofia cerebello-cerebrale; nel 90 % dei casi EEG ripetuti permettono di evidenziare depressione dell'attività di fondo e complessi di punta e punta-onda a distribuzione emisferica.

La malattia è sempre mortale, in genere meno di 1 anno dall'esordio.

☞ Va tenuto in considerazione che le lesioni mielinoclastiche sono asimmetriche, in forma di linea perpendicolare all'ependimo, che circonda le vene ependimarie (sclerosi multipla) o in forma diffusa.

## **B - leucodistrofie o reazioni demielinizzanti**

si tratta di forme ereditarie nelle quali si trova una mielina difettuosa dovuta ad alterazioni mitocondriali.

In questi casi le lesioni sono simmetriche.

## **11 - DEMENZE INFETTIVE**

- **demenza postencefalitica**
- **da cisticercosi**
- **da toxoplasmosi**

si trovano tra le infezioni che producono calcificazioni nei gangli della base.

\* \* \* \* \*

Il capitolo delle demenze sta rapidamente cambiando sotto la spinta di un grosso apporto della ricerca multidisciplinare eseguita di ricercatori di tutto il mondo.

La demenza ha indotto anche un allargamento della visione medica che ormai non si limita solo a considerare i problemi dei malati, ma anche dei famigliari e dei caregivers. Queste sindromi, caratterizzate da perdita delle facoltà mentali superiori, sono viste oggi come una epidemia silente che ha enormi valenze sociali per le quali si è dovuto prendere in esame la tematica della epidemiologia, della genetica e dell'importanza di cofattori socio-culturali.

Lo sforzo che si sta facendo per capire le demenze ha portato a notevoli sviluppi conoscitivi che aiuteranno a programmare interventi multidisciplinari utili, se non a guarire, per curare le sempre più numerose persone che soffrono, ma, soprattutto, per migliorare la qualità della vita loro e di chi li assiste.