



# AMBULATORIO MALATTIA DI ALZHEIMER E ALTRE DEMENZE DEGENERATIVE

CODICE DI ESENZIONE:

011 TUTTE LE DEMENZE NON ALZHEIMER

029 DEMENZA DI ALZHEIMER

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

## Definizione

### ***Demenza***

La demenza è definita come una sindrome clinica caratterizzata dal progressivo decadimento delle funzioni cognitive, che porta il paziente alla perdita dell'autonomia funzionale. Con il termine demenza in genere ci si riferisce ad una condizione degenerativa progressiva ed irreversibile, che può presentare anche sintomi non cognitivi, riguardanti la sfera della personalità, l'affettività, l'ideazione e la percezione, le funzioni vegetative, il comportamento.

### ***Mild Cognitive impairment (MCI)***

Una fase intermedia fra il normale invecchiamento e lo sviluppo di demenza è il cosiddetto Mild Cognitive Impairment, o secondo i criteri del DSM 5, "disordine neurocognitivo minore". Questa condizione si caratterizza per l'evidenza di un modesto declino cognitivo (in uno o più domini quali attenzione, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio, percezione o cognizione sociale) rispetto ad un precedente livello di performance; i disturbi non interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane; i disturbi non si presentano esclusivamente nel contesto di un delirio e non possono essere spiegati da un disordine mentale come il disturbo depressivo maggiore o la schizofrenia.

Il MCI ha un tasso di progressione annua verso la demenza del 10-15% (contro il 1-2% della popolazione anziana sana); il suo decorso può tuttavia prevedere non solo lo sviluppo di demenza (Alzheimer o non), ma anche una stazionarietà clinica o addirittura la reversibilità (fino al 25% a seconda degli studi). In tal senso la diagnosi accurata è essenziale.

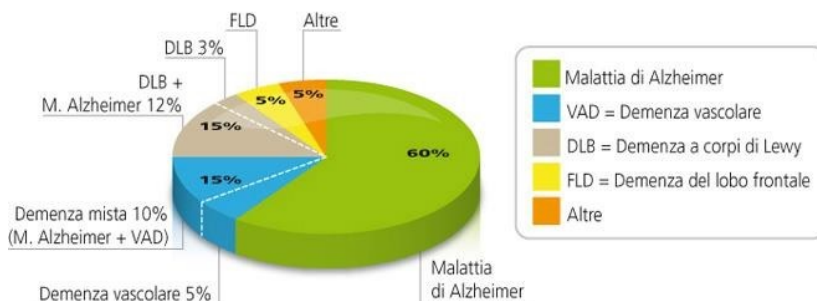
## Prevalenza

Nel quadro globale delle demenze, la malattia di Alzheimer è in assoluto la forma più frequente nella popolazione anziana, rappresentando circa il 50-60% delle demenze neurodegenerative.

La prevalenza nella popolazione generale è del 5% nei soggetti > 65 anni, ma suddivisa per classi d'età interessa 1% dei soggetti nella fascia 65 ÷ 69 anni, e ben il 40% dei soggetti di età ≥ 85 anni.

Nell'ampio spettro delle demenze, esistono molte forme non-Alzheimer, alcune potenzialmente reversibili (vedi figure sottostante), la cui diagnosi è stata nel tempo semplificata grazie alla disponibilità di nuove metodiche laboratoristiche e strumentali.

## Prevalenza delle varie forme di demenza



I nuovi criteri diagnostici per la Malattia di Alzheimer (Dubois 2014, Dubois 2021) prevedono oltre ad una maggiore accuratezza nei criteri clinici (forme tipiche, atipiche, miste), una migliore definizione delle condizioni di Alzheimer preclinico (pazienti asintomatici a rischio di malattia) e prodromico (pazienti con disturbo cognitivo lieve – MCI), mediante l'utilizzo di biomarcatori di malattia (patologia tau e amiloide), ottenibili mediante esame liquorale e tecniche di Medicina Nucleare. In sintesi, un'anamnesi dettagliata, l'esame obiettivo neurologico e la valutazione neuropsicologica del quadro cognitivo/comportamentale, consentono con l'aiuto di esami strumentali morfologici (es. Risonanza Magnetica), funzionali (SPECT/PET) e dei biomarcatori, di incrementare la sensibilità e specificità diagnostica nel vasto mondo del decadimento cognitivo, anche in una fase precoce di malattia. La diagnosi precoce delle demenze presenta pertanto indubbi vantaggi in quanto permette:

- un tempestivo intervento sulle cause delle demenze reversibili;
- l'istituzione di terapie che possano ritardare la progressione della malattia;
- il potenziamento, ove attuabile, delle capacità cognitive residue;
- l'attuazione di misure che riducano gli effetti delle patologie associate sulle demenze;
- l'attuazione tempestiva da parte del paziente e della famiglia di misure necessarie per affrontare i problemi connessi con la progressione di malattia.

## Eziopatogenesi

La degenerazione dei neuroni che si riscontra nella malattia di Alzheimer e nelle altre forme di demenza si traduce in un quadro di atrofia cerebrale (ovvero diminuzione del volume cerebrale), visibile alle neuroimmagini, che può essere focale o diffuso a seconda della patologia stessa, e di entità via via più marcata con la progressione di malattia.

Per quanto l'esatto meccanismo causale non sia del tutto noto, le diverse forme di demenza hanno spesso come comune denominatore un accumulo patologico a livello cerebrale di proteine insolubili (che differiscono nelle varie forme), ma non è attualmente noto che cosa inneschi processo degenerativo. Nel caso della Malattia di Alzheimer; ad esempio, è presente un accumulo di proteina amiloide e di ammassi neurofibrillari di proteina Tau nell'encefalo, processo che dagli studi più recenti sembra iniziare già circa 10-20 anni prima dell'esordio dei sintomi. Altre proteine d'accumulo nelle demenze degenerative sono ad esempio alfa-synucleina nella Malattia a Corpi di Lewy, o la proteina prionica nella malattia di Creutzfeldt-Jakob.

In aggiunta alla componente degenerativa, le patologie vascolari costituiscono un fattore di rischio per lo sviluppo di demenza.

La familiarità, che è un concetto diverso dalla forma ereditaria su base genetica della malattia (forma rara a esordio giovanile), è un fattore di rischio per alcune forme di demenza. Infatti, la presenza di una o più persone affette in una famiglia aumenta la probabilità (rispetto alla popolazione generale) di contrarre la malattia anche negli altri familiari; questo tuttavia non implica che questi soggetti sviluppino con sicurezza un quadro di demenza.

## Manifestazione clinica

Le demenze si caratterizzano per una notevole variabilità di sintomi. Ciascuna demenza, almeno nelle fasi lievi-moderate, è infatti caratterizzata da un determinato profilo cognitivo-comportamentale che dipende dalla localizzazione anatomica del processo degenerativo nelle diverse aree cerebrali. Forme diverse di demenza, tuttavia, possono avere alcuni sintomi in comune per cui la sintomatologia d'esordio e un'accurata valutazione neuropsicologica sono fasi essenziali per un adeguato inquadramento diagnostico. La diagnosi differenziale diventa invece via via più complessa con il progredire della malattia e quindi dell'atrofia in aree cerebrali via via più estese.

**Malattia di Alzheimer:** nella forma tipica esordisce con un deficit di memoria (es. per eventi recenti, difficoltà di apprendimento), lentamente ingravescente e tale da compromettere progressivamente l'autonomia quotidiane. Esistono tuttavia forme cosiddette atipiche o focali di malattia, che esordiscono con disturbi di comportamento, visuospatiali o del linguaggio.

**Demenza frontotemporale:** questo termine comprende diverse forme di deterioramento cognitivo, spesso ad esordio <65 anni, che si manifestano con una precoce e prevalente compromissione del linguaggio o del comportamento. In alcuni casi la diagnosi differenziale nei confronti di una problematica psichiatrica può essere estremamente complessa senza il supporto di esami laboratoristici e strumentali.

**Demenza a Corpi di Lewy e demenza Parkinson-correlata:** queste due forme di demenza, un tempo considerate distinte, vengono attualmente inquadrate in un unico "continuum" (*Lewy Body Diseases*), caratterizzato dalla presenza di parkinsonismo (ovvero disturbi motori simili alla malattia di Parkinson) associato a deterioramento cognitivo, spesso in presenza di allucinazioni visive e fluttuazioni delle performance cognitive (demenza a Corpi di Lewy). Esistono tuttavia altre forme degenerative, come la Paralisi Sopranucleare Progressiva e la Degenerazione Corticobasale, che si caratterizzano per l'associazione di deficit cognitivi e disturbi del movimento.

**Demenze vascolari:** le forme di demenza associate a patologia vascolare a carico dell'encefalo possono essere secondarie a multiple lesioni ischemiche e/o emorragiche cerebrali, ad infarti cerebrali in zone cosiddette strategiche, oppure al progressivo danneggiamento delle fibre di connessione, la cosiddetta sostanza bianca sottocorticale. Non sempre, pertanto, si manifestano a seguito di un ictus, ma il loro decorso può essere lentamente ingravescente tanto da mimare una demenza degenerativa.

**Demenze rapidamente progressive:** questo termine comprende un insieme di demenze che, a differenza delle più comuni forme lentamente ingravescenti, si caratterizzano per un andamento rapido e tumultuoso. Il loro riconoscimento precoce è essenziale, perché accanto a forme a prognosi infausta (es. la malattia da prioni o malattia di Creutzfeldt-Jakob) esistono forme di tipo autoimmune che colpiscono spesso soggetti giovani, e che sono potenzialmente reversibile con adeguato trattamento.

**Demenze secondarie:** una piccola percentuale dei casi di demenza è secondaria a cause reversibili tra cui disordini tossici (es. etilismo cronico) o del metabolismo, tossicità da farmaci, depressione, ematomi, tumori cerebrali, ecc.

## Diagnosi

La diagnosi di demenza è il risultato di un approfondito processo valutativo che porta non solo alla esclusione di cause potenzialmente reversibili (e quindi trattabili) di decadimento cognitivo, ma anche ad una diagnosi più precisa del “tipo” di demenza. Tale aspetto ha importanti implicazioni sia a livello prognostico (decorso della malattia, pianificazione socio-assistenziale, ma anche di tipo etico, finanziario e legale) sia a livello terapeutico, ai fini di ottimizzare la terapia farmacologica per il singolo paziente.

Il processo diagnostico inizia pertanto con un'accurata raccolta di dati anamnestici ed un esame obiettivo neurologico completo, volto anche alla valutazione di concomitanti disturbi del movimento (es. parkinsonismo). Per quanto concerne il primo aspetto, *fondamentale è la presenza di un familiare/caregiver informato del quadro clinico*. Si procede successivamente con la valutazione neuropsicologica più o meno approfondita a seconda del caso clinico, al fine di inquadrare e quantificare il deficit cognitivo-comportamentale, nonché il suo impatto sull'autonomia quotidiana.

In base al risultato della valutazione clinica complessiva del paziente, viene successivamente stabilita la migliore modalità del percorso diagnostico-terapeutico (che solitamente prevede una diagnostica neuroradiologica e laboratoristica) e della presa in carico assistenziale.

In casi selezionati, il paziente viene sottoposto ad accertamenti di II livello in regime di day/hospital, che comprendono una valutazione neuropsicologica più completa, l'esecuzione della puntura lombare (rachicentesi) per analisi dei biomarcatori di Malattia di Alzheimer o lo studio di demenze rapidamente progressive, e/o l'esecuzione di esami neuroradiologici più specifici e mirati al sospetto clinico.

## Terapia

Se si eccettuano le demenze da cause potenzialmente reversibili, in cui la diagnosi accurata è condizione essenziale per ottimizzare la terapia e portare il paziente alla guarigione, le demenze neurodegenerative (Alzheimer, Frontotemporale, Lewy Body Disease, ecc) non hanno ad oggi delle terapie “curative”. I farmaci attualmente in uso sono cosiddetti sintomatici, ovvero agiscono sui sintomi (e non sulle cause), anche se per alcuni di essi pare essere presente un effetto neuroprotettivo, che aiuta a rallentare il decorso della malattia. Questo vale soprattutto per la Malattia di Alzheimer, per cui il rationale di un utilizzo precoce di una terapia mirata è di ottenere un maggiore impatto clinico rispetto all'uso della

medesima terapia nelle fasi avanzate di malattia, quando ormai il processo neurodegenerativo si è esteso in diverse aree cerebrali.

Risultano promettenti dal punto di vista terapeutico la recente approvazione negli Stati Uniti da parte della FDA dell'anticorpo monoclonale Aducanumab e gli studi in corso su altri agenti potenzialmente in grado di modificare il decorso della malattia (farmaci disease-modifying).

Un altro intervento terapeutico essenziale, è quello mirato alla correzione dei fattori di rischio cerebrovascolare quali ipertensione arteriosa, fumo, diabete mellito, fibrillazione atriale, ecc. Questi rappresentano fattori di rischio non solo nei confronti delle demenze vascolari, come il termine stesso suggerisce, ma anche nei confronti delle demenze degenerative quali la Malattia di Alzheimer. La loro individuazione e correzione vanno pertanto considerate aspetti non solo terapeutici ma anche di prevenzione primaria (es. soggetto sano). Per quanto concerne infine la prevenzione ed i trattamenti non farmacologici, vi sono crescenti evidenze in letteratura dell'utilità sia di trattamenti di stimolazione/riabilitazione cognitiva, soprattutto nei pazienti con iniziale deficit cognitivo, sia dell'attività fisica aerobica regolare, i cui benefici sono ormai riconosciuti in tutto il sistema "cuore-cervello".

Telefono

0403994908 (ambulatorio)

0403994282 (segreteria)

Redatto Comunicazione, Relazioni esterne aziendali, Ufficio stampa, URP  
ASUGI su testo fornito dalla dott.ssa Tatiana Cattaruzza della Struttura  
Complessa Clinica Neurologica

Revisione 01 – marzo 2022