



SERVIZIO  
SANITARIO  
NAZIONALE



REGIONE  
ABRUZZO

**AZIENDA SANITARIA LOCALE DI LANCIANO-VASTO-CHIETI  
CORSO DI AGGIORNAMENTO PER  
MEDICI DI MEDICINA GENERALE  
ANNO 2018**

**“Le patologie connesse alla demenza”**

**Dott. ssa Meri Luisa Bonatti  
Dott. Francesco Nuccetelli  
Dott.ssa Francesca Sensi**

## INTRODUZIONE

La gestione del paziente con demenza è un tema di primaria importanza per il MMG, soprattutto in considerazione dell'elevata prevalenza della patologia in costante aumento e della mole di cure necessarie.

Negli ultimi anni vi è stata una forte spinta a mettere a punto test cognitivi, indagini radiologiche avanzate o biomarker in grado di anticipare la diagnosi di demenza, soprattutto primaria di tipo Alzheimer, il più precocemente possibile, magari già in fase preclinica. Nei confronti di questa tendenza all'anticipazione diagnostica sono state sollevate non poche critiche, non solo per il fatto che allo stato attuale delle cose, non esiste una terapia in grado di contrastare efficacemente il progredire delle demenze primarie (i farmaci attualmente disponibili hanno scarsa efficacia e, a fronte di elevati costi per il SSN offrono, nella migliore delle ipotesi soltanto un rallentamento di pochi mesi dell'avanzare della malattia), ma soprattutto per i risvolti etici sottintesi al fatto di predire con largo anticipo una demenza ad una persona in assenza di strumenti realmente efficaci per contrastarla.

Questa tendenza esasperata alla ricerca di una diagnosi quanto più precoce possibile rischia poi di avere quale esito principale la medicalizzazione della vecchiaia, ossia di trasformare in patologia il normale decadimento delle funzioni cerebrali correlato all'età spostando artificialmente verso il patologico il confine tra la "normale involuzione senile" e l'esordio di una patologia che comporta un decadere delle funzioni superiori, confine che senz'altro può essere considerato tra quanto di più sottile ed insidioso ci sia nella patologia umana. La conferma di un sospetto di decadimento comportamentale di tipo demenziale in un paziente non deve mai prescindere dal concetto che il paziente anziano è già di per se un paziente complesso, spesso portatore di multi patologie in trattamento con più farmaci e quasi mai "standard". Esistono quindi molteplici aspetti da tenere in conto per poter conferire il giusto inquadramento ad un decadimento delle performances cognitive in qualsiasi paziente e ancora di più se si tratta di un anziano.

E' altresì indubbio che altrettanto enfasi non è stata posta al controllo di ben noti fattori rischio delle demenze cosiddette secondarie, come per esempio quelli cerebro-vascolari, responsabili di oltre un terzo dei casi di demenze, nei confronti dei quali il MMG ha il dovere morale di fare prevenzione e di sensibilizzare in tal senso i propri pazienti. Né è stato dato il giusto peso alla implementazione e diffusione dei PDTA riguardanti questa patologia la cui conoscenza diventa indispensabile per la comune gestione della malattia in tutte le sue fasi e ancora di più nelle fasi terminali durante le quali il peso maggiore dell'assistenza ricade sulla famiglia e sul Medico di Medicina Generale. Con questo corso si cerca di spostare l'attenzione proprio su questi argomenti di fondamentale importanza per il MMG nella sua attività

## INQUADRAMENTO NOSOGRAFICO

Dott. ssa Meri Luisa Bonatti

Secondo la definizione del DSM IV per Demenza si intende una “sindrome clinica acquisita caratterizzata dalla compromissione delle principali funzioni cognitive (memoria, linguaggio, funzioni prassiche,gnosiche ed esecutive) di entità tale da interferire con il regolare e abituale svolgimento delle comuni attività quotidiane, in ambito sociale e lavorativo” .

Nosograficamente si possono individuare diversi tipi di demenza raggruppabili schematicamente in due grandi categorie **DEMENZE PRIMARIE** e **SECONDARIE**; nella tabella I e II sono indicate per esteso le componenti delle singole categorie.

**Tab.I : DEMENZE “PRIMARIE”**

<b>Demenze Degenerative Pure</b> (compromissione corteccia cerebrale; prevalenza di disturbi cognitivi)	<b>Demenze Degenerative associata a malattie con degenerazione neuronale primaria</b> (compromissione corteccia e strutture sottocorticali; disturbi cognitivi associati ad altri disturbi neurologici)
D. di Alzheimer	Parkinson-Demenza
D. Fronto-Temporale	Malattia di Huntington
D. da Atrofie corticali posteriori	Paralisi Sopranucleare Progressiva
Demenza a Corpi di Lewy	Degenerazione Cortico-Basale
	Degenerazione spino-cerebellare
	Atassie Spino-cerebellari (M.di Hallevorden-Spatz)
	Atrofia Multisistemica

**Tab.II : DEMENZE “SECONDARIE”**

<b>Da patologie dirette del SNC</b>	<b>Da cause sistemiche</b>
Vascolari	Metaboliche e carenziali
Infettive (Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili da Prioni)	Associate a malattie sistemiche
Demielinizzanti	Tossiche
Da Malattie metaboliche del SNC	Paraneoplastiche
Traumatiche	Da Malattie Psichiatriche
Tumorali	

E' evidente dal semplice esame delle tabelle come la valutazione clinica di questi paziente deve sicuramente essere frutto di una valutazione multidimensionale che coinvolge più figure e che vede il **Medico di Medicina Generale** in primo piano per la familiarità che egli ha con il paziente e l'ambiente nel quale il paziente vive, con le dinamiche interpersonali che vigono nell'ambiente familiare, con la sua storia clinica passata, presente e futura.

La diagnosi clinica definitiva sarà perciò affidata sicuramente all'esame dello stato mentale e di quello neurologico ad opera di uno specialista, a test psicometrici, ad esami strumentali, ma **il sospetto diagnostico precoce è sicuramente frutto di**

- **una accurata conoscenza della anamnesi del paziente,**
- **di una attenta valutazione delle sue performances in ambiente familiare,**
- **di una accurata conoscenza dei rapporti del paziente con i propri familiari.**

Per questi motivi l'attenzione del Medico di Famiglia diventa mezzo diagnostico fondamentale nelle prime fasi della malattia demenziale.

**Tab. III: valutazione clinica dell'anziano con sospetto di declino cognitivo: elementi anamnestici importanti da indagare .**

<p><b>1. Educazione ed occupazione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Scolarità</b></li><li>• <b>Livello intellettuale precedente</b></li><li>• <b>Ritiro dal lavoro prima del dovuto</b></li></ul> <p><b>2. Eventi sgradevoli tristi o stressanti degli ultimi mesi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Lutti</b></li><li>• <b>Perdite sociali</b></li><li>• <b>Problemi economici</b></li><li>• <b>Cambi di residenza</b></li></ul> <p><b>3. Precedenti patologie psichiatriche personali</b></p> <p><b>4. Uso di farmaci o dipendenza da alcool</b></p> <p><b>5. Modalità di esordio dei sintomi</b></p>
--

### **Precedenti patologie psichiatriche personali**

La relazione tra **depressione** e deterioramento cognitivo nell'anziano è un tema complesso e tuttora dibattuto. Diverse evidenze scientifiche supportano una correlazione temporale tra sintomi depressivi ed esordio di declino cognitivo e demenza. Alcuni studi identificano la depressione come un vero e proprio fattore di rischio, prodromico allo sviluppo di demenza; depressione e deterioramento cognitivo possono anche essere entrambi secondari ad un

processo neurodegenerativo in atto; infine, il paziente può anche sviluppare sintomi depressivi reattivi dopo aver ricevuto una diagnosi di deterioramento cognitivo.

Ci sono molti possibili meccanismi per cui la depressione potrebbe essere prodromica della demenza. E' noto che sia la depressione sia la demenza nell'anziano sono associate a riduzione del volume dell'ippocampo, inoltre alcuni studi hanno mostrato come la depressione sia associata ad aumentati livelli di  $\beta$ -amiloide e anche che alcune malattie associate a demenza, come le malattie cerebrovascolari, sono associate sia alla depressione sia ad un declino cognitivo.

Molte evidenze confutano l'ipotesi della depressione come fattore predisponente alla demenza, è stato infatti dimostrato che non è la depressione in se' a rappresentare un fattore di rischio, ma è importante anche l'intensità del disturbo depressivo e la sua durata nel tempo. Infatti solo i disturbi depressivi gravi e protratti costituiscono un reale fattore di rischio per demenza, raddoppiandone in pratica la probabilità di insorgenza.

Si rimarca pertanto l'importanza di una rapida diagnosi e l'instaurazione di un adeguato trattamento antidepressivo. Un buon MMG non può permettere che il proprio paziente trascini per anni un disturbo depressivo, né può limitarsi ad intervenire solo "a richiesta del paziente". Al contrario la sintomatologia depressiva andrebbe ricercata attivamente, anche con l'aiuto di semplici scale o test diagnostici. Particolare attenzione va rivolta alle forme di depressione atipica e mascherata, che proprio per le loro caratteristiche possono sfuggire alla diagnosi per lungo tempo.

Ma una depressione può essere anche causa di sintomi cognitivi che mimano uno stato demenziale, si parla in tal caso di "**pseudo demenza**" e la diagnosi differenziale tra le due condizioni diventa fondamentale. Nella Tabella IV vengono riassunti i principali elementi da prendere in considerazione per una corretta diagnosi differenziale.

**Tabella IV: principali elementi per una corretta diagnosi differenziale tra demenza e pseudo demenza depressiva.**

<b>Demenza</b>	<b>Pseudodemenza depressiva</b>
<b>Insorgenza insidiosa</b>	<b>Insorgenza improvvisa</b>
<b>Progressione lenta</b>	<b>Progressione rapida</b>
<b>Paziente non consapevole</b>	<b>Paziente consapevole</b>
<b>Paziente sminuisce la disabilità</b>	<b>Enfasi della disabilità</b>
<b>Mancanza di risposte</b>	<b>Risposte globali ( "non so")</b>
<b>Non precedenti psichiatrici</b>	<b>Precedenti psichiatrici</b>
<b>Rischio di suicidio basso</b>	<b>Rischio di suicidio elevato</b>
<b>Peggioramenti notturni</b>	<b>Non variazioni notturne</b>
<b>Umore incongruo</b>	<b>Umore depresso</b>

## Uso cronico di farmaci

### **BENZODIAZEPINE:**

Sulla base delle informazioni attuali, le benzodiazepine potrebbero essere uno dei fattori determinanti nella genesi della demenza, così come esserne solo una blanda concausa. Rimane ancora da chiarire l'importanza del dosaggio assunto e della durata totale di esposizione. Finché non ci saranno dati più certi, lo psichiatra ed il MMG dovranno attenersi ad un principio di cautela, limitando l'uso delle benzodiazepine ai casi di reale necessità, scoraggiando fortemente l'uso cronico e l'abuso. Il consumo di benzodiazepine nel nostro paese è relativamente alto, ed è stimato in 52,9 DDD/1000 abitanti/die secondo l'ultimo rapporto OSMED 2014 sull'uso dei farmaci in Italia. Si calcola che un anziano su quattro faccia uso di BZD oltre i 65 anni. Di essi i 3/4 sono consumatori cronici.

### **FARMACI CON EFFETTI ANTICOLINERGICI:**

L'importanza dell'acetilcolina nei processi cognitivi è ormai accertata. E' ben noto che i pazienti con demenza presentano una ridotta trasmissione colinergica; non a caso molte delle terapie in atto disponibili si basano su inibitori delle colinesterasi, che aumentano la disponibilità di acetilcolina a livello sinaptico.

I farmaci anticolinergici sembrano inserirsi sfavorevolmente nei processi di decadimento cognitivo, favorendo l'instaurarsi di alterazioni della neurotrasmissione simili a quelle riscontrate nel morbo di Alzheimer. Uno studio recente ha anche mostrato che l'uso di anticolinergici correla non solo col deterioramento cognitivo, ma anche col grado di atrofia cerebrale (JAMA Neurol. 2016;73:721-32). Anche se probabilmente gli anticolinergici sono solo una tra le svariate concause nella genesi delle demenze, le evidenze cominciano ad accumularsi e tale segnale non può essere ignorato. Il problema legato all'uso dei farmaci anticolinergici è particolarmente insidioso, poiché molti farmaci di uso comune presentano un certo grado di azione anticolinergica. In particolare, il rischio può passare misconosciuto o essere minimizzato nel caso in cui l'azione anticolinergica non sia il meccanismo d'azione principale, ma solo un effetto accessorio del farmaco.

Fortunatamente, alcune molecole molto diffuse in passato ora sono usate di rado per la disponibilità di composti più efficaci e con minori effetti collaterali. E' questo il caso degli **antitremorigeni** per il morbo di Parkinson e degli **antistaminici di prima generazione**.

Gli anticolinergici inalatori usati per il trattamento della BPCO sembrerebbero invece non attraversare la membrana ematoencefalica e quindi essere immuni da rischi.

Tuttavia in molti altri settori l'uso di farmaci anticolinergici rimane elevato ed è spesso praticato anche in cronico. Ad esempio, pazienti con affezioni organiche o funzionali a livello del tratto gastroenterico e genitourinario fanno spesso un uso protratto di **spasmolitici**.

Tra i farmaci di uso psichiatrico l'uso di **antidepressivi triciclici** (in particolare amitriptilina il cui uso rimane elevato non solo per la depressione, ma anche per cefalea tensiva o dolore neuropatico) va particolarmente attenzionato. L'uso di antidepressivi triciclici nell'anziano era già sconsigliato per il profilo sfavorevole di effetti collaterali. Questi farmaci sono infatti in grado di peggiorare in maniera significativa una serie di condizioni spesso presenti in età avanzata quali confusione mentale, ipotensione ortostatica, stipsi, glaucoma, ipertrofia prostatica, disturbi del ritmo cardiaco. Nonostante tutti questi motivi tuttavia i triciclici, pur essendo considerati farmaci di seconda scelta nell'anziano, rimangono frequentemente in uso in molte persone anziane anche all'insaputa del proprio Medico Curante. Nel campo della medicina generale è molto comune infatti che il paziente, riscontrata l'efficacia di una terapia, la continui "ad libitum" o pratici dei cicli terapeutici, il tutto senza interpellare il proprio medico.

Anche molti **farmaci antipsicotici**, sia di prima sia di seconda generazione, sono provvisti di proprietà anticolinergiche. Tra i farmaci di seconda generazione, che costituiscono la grande maggioranza delle terapie in atto praticate, l'azione anticolinergica è particolarmente marcata per **clozapina** e poi, in ordine decrescente, per **olanzapina e quetiapina**, essendo invece minima per il risperidone. In attesa che ulteriori studi ci dicano di più sui dosaggi e sulle altre variabili associate al rischio di demenza, dovremmo prestare particolare cautela nell'uso di tale classe di farmaci. In sintesi, i farmaci con marcato effetto anticolinergico dovrebbero essere usati solo in caso di reale necessità, privilegiando altre alternative terapeutiche ove disponibili. Nel caso l'uso fosse indispensabile, si dovrebbe ricorrere alla dose minima efficace, interrompendo la terapia appena possibile.

## Modalità di esordio dei sintomi

Rimane una evenienza piuttosto rara quella in cui l'attenzione dei familiari è bruscamente richiamata da un episodio per così dire "**demenziale acuto**" ovvero un episodio, circoscritto nel tempo, di confusione spaziale o temporale, di errori gravi con il denaro, di falsi riconoscimenti di persone o luoghi che spaventano moltissimo il paziente e i suoi familiari messi di fronte all'evidenza di un declino cognitivo misconosciuto o negato fino a quel momento.

L'esordio più comune è rappresentato da un lento e subdolo venir meno del patrimonio cognitivo del paziente che nelle fasi iniziali spesso risulta difficile da riconoscere. All'inizio di ogni storia di decadimento demenziale due fenomeni sono la causa maggiore del ritardo con cui questi pazienti giungono all'osservazione del proprio medico :

- la **sottovalutazione da parte dei familiari** che in presenza di sintomi sfumati tendono a non allarmarsi attribuendoli al fisiologico declino delle funzioni cognitive legato all'età
- il cosiddetto "**fenomeno di facciata di normalità**" che rappresenta una vera e propria strategia volontaria attuata dal paziente tendente a compensare e a nascondere i propri problemi: il malato, che riesce ancora bene a gestire compiti nei quali ha una certa consuetudine, evita accuratamente ogni attività che esula dalla sua normale routine poichè si è reso conto che non riesce a far fronte ad attività nuove.

La modalità di esordio di un cambiamento comportamentale è un importante elemento per la diagnosi differenziale.

❖ Un **esordio acuto** di turbe comportamentali deve più facilmente far pensare a patologie psichiatriche (**psicosi, delirio ecc**) o gravi patologie organiche acute del SNC (**stroke, neoplasie, malattie demielinizzanti ecc.**) piuttosto che ad una demenza.

Derimente in questi casi, per una diagnosi differenziale al letto del paziente, è la presenza di segni neurologici di danno focale

❖ Un **esordio subacuto** di disturbi comportamentali deve far pensare soprattutto ad una **patologia psichiatrica** , ma se sono presenti turbe dello stato di coscienza e/o segni neurologici di danno focale la diagnosi si orienta maggiormente verso le **emorragie sub aracnoidee e sottodurali, le affezioni delle meningi o dell'encefalo di tipo infettivo, le lesioni occupanti spazio**. La diagnosi al letto del paziente diventa molto più difficile e sono essenziali per la diagnosi differenziale tecniche diagnostiche strumentali.

- ❖ Un **esordio lento e progressivo** di turbe comportamentali deve far pensare sempre ad una **patologia psichiatrica** come la depressione, ma in presenza anche minima di turbe cognitive la diagnosi più probabile diventa **una demenza**

## DEMENZE “SECONDARIE”:

**Demenza Vascolare (VaD)** : si tratta di una demenza secondaria ad un danno vascolare cerebrale su base ischemica e/o emorragica e/o ipossica.

Possiamo identificare diversi sottotipi di Demenza Vascolare, i seguenti sono i più comuni:

- da patologia dei grandi vasi:
  1. Demenza multiinfartuale
  2. Demenza da infarti strategici

Il quadro clinico strettamente dipendente dalla sede lesionale, caratterizzato da un andamento “a scalini” del deterioramento cognitivo

- da patologia dei piccoli vasi :
  1. Malattia di Biswanger
  2. Demenza lacunare
- da ipoperfusione :
  1. encefalopatia ipossica diffusa

Il quadro clinico è caratterizzato da una compromissione cognitiva secondaria a lesioni interessanti i nuclei della base, la sostanza bianca cerebrale ed il tronco dell’encefalo. Le lesioni possono essere rappresentate infarti lacunari e microinfarti (completi) o da piccoli infarti incompleti della sostanza bianca producesti un quadro clinico identificato con l’eponimo di “malattia di Binswanger”. Ipertensione arteriosa e diabete mellito sono le patologie che più frequentemente si trovano alla base di queste forme di demenza. Poiché la genesi è secondario all’interruzione dei **circuiti subcortico-prefrontali** da parte di piccole lesioni situate a livello di striato, globus pallidus e talamo e di lesioni della sostanza bianca disconnettenti la corteccia prefrontale e cingolata anteriore da nuclei della base e talamo il quadro clinico è spesso caratterizzato non solo da compromissione delle funzioni cognitive, ma spesso da associati sintomi indicativi di danno dei nuclei della base dell’encefalo come rallentamento psicomotorio, andatura a piccoli passi e slivellamento del tono dell’umore.

- da emorragia:
  1. ematoma sotto durale cronico traumatico
  2. emorragia sub aracnoidea
  3. emorragia cerebrale

Il quadro clinico strettamente dipendente dalla sede lesionale. Nel caso dell’ematoma sotto durale cronico è importante la presenza in anamnesi di un trauma cranico, a volte di non grande entità e ripetuto nel tempo. Nel caso di una emorragia sub aracnoidea o cerebrale l’esordio dei sintomi è non solo acuto/subacuto ma soprattutto associato a segni e sintomi di deficit neurologico focale.



- Demenza mista (AD/VaD)

I criteri diagnostici per una demenza vascolare comprendono quindi, oltre agli esami strumentali, anche i dati provenienti da una accurata anamnesi e dall'esame clinico e bioumorale del paziente. La presenza dei classici fattori di rischio cardiovascolare, sui quali l'intervento del Medico di Famiglia ha un valore determinante, indirizzano già in maniera determinante verso un criterio di secondarietà vascolare un quadro di decadimento delle funzioni cognitive.

La classica **Scala di Hachinski Modificata** sintetizza questi elementi in maniera molto efficace:

<b>Modified Hachinski Ischemic Scale</b>	
<b>Score</b>	<b>Feature</b>
0 1 2	Abrupt onset
0 1	Stepwise deterioration
0 1	Somatic complaints
0 1	Emotional incontinence
0 1	History of hypertension
0 1 2	History of stroke
0 1 2	Focal neurologic symptoms
0 1 2	Focal neurologic signs

\*A score of 4 or more on this modified scale indicates that cerebrovascular disease is thought to make a significant contribution to the dementia.

**Demenze Infettive (Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili ):** si tratta di forme di Demenza secondaria ad infezioni virali da Prioni. Le forme note di questa forma di demenza secondaria sono 4:

- Encefalopatia spongiforme subacuta (malattia di Kreutzfeld-Jacob)
- Sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker
- Insonnia familiare fatale
- Kuru

**L' Encefalopatia spongiforme subacuta (malattia di Kreutzfeld-Jacob)** è la più nota

L' agente patogeno è una particella infettiva proteica (proteinaceous infectious particle, PrP), priva di acido nucleico, resistente a DNAsi ed RNAsi.

La sua Incidenza è di 1-2 casi/1000.000/anno, l'unica modalità di trasmissione chiaramente dimostrata è iatrogena: trapianto corneale, innesti durali, utilizzo di GH e gonadotropine estratte da ghiandole pituitarie di donatore affetto, strumenti neurochirurgici contaminati.

Le zone cerebrali colpite sono soprattutto la corteccia cerebrale e cerebellare in genere in modo diffuso con diffusa perdita neuronale e gliosi reattiva accompagnata da vacuolizzazione o stato spongioso nelle zone colpite.

Il quadro clinico è costituito da alterazioni del comportamento, atassia cerebellare, anomalie visive: distorsione della forma, dell'allineamento degli oggetti e deficit dell'acuità visiva.

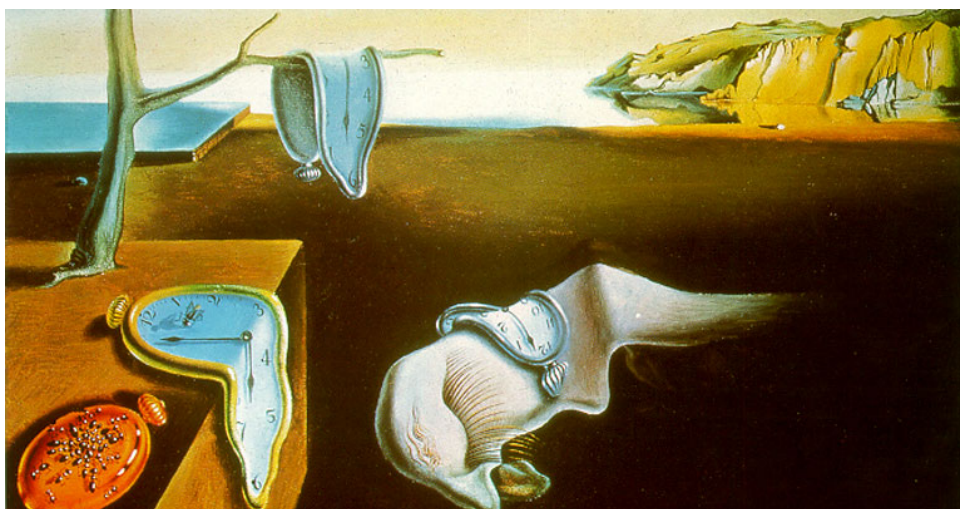
Sono presenti anche contrazioni miocloniche, unilaterali e secondariamente generalizzate in risposta a stimoli sensitivi d'ogni tipo, ma anche spontanee, mutismo, stupor e coma.

Costantemente fatale per mancanza di terapie efficaci, l'exitus solitamente avviene entro un anno dall'esordio.

## **Demenze secondarie a cause sistemiche**

**Tab. V: cause sistemiche responsabili di demenza**

Disordini della nutrizione	Deficienza di vitamina B12, folati, tiamina, pellagra,
Disordini endocrini	tiroide, paratiroide, surrene, ipofisi
Collagenopatie/vasculopatie	LES, vasculiti, sarcoidosi
Malattie infettive	Meningite cronica (TBC, da funghi, parassitarie), ascesso cerebrale, neurolyue, malattia di Lyme
Demenza alcoolica	Alcolismo
Miscellanee	Malattie respiratorie ostruttive croniche, <i>sleep apnea syndrome</i> , deprivazione di sonno, ipossia, dialisi
<i>Intossicazione da farmaci e disordini metabolici</i>	<i>farmaci (tranquillanti minori e maggiori, antidepressivi, analgesici narcotici, antipertensivi, cimetidina, digossina), alterazioni elettrolitiche, avvelenamento</i>
<i>Demenza associata a malattie psichiatriche</i>	<i>Depressione, schizofrenia ad esordio tardivo, mania</i>



## LE DEMENZE PRIMARIE

dott. Francesco Nuccetelli  
specialista in neurologia e psichiatria  
[francesco.nuccetelli@asl2abruzzo.it](mailto:francesco.nuccetelli@asl2abruzzo.it)

### 1. EPIDEMIOLOGIA DELLE DEMENZE

La demenza è una malattia cronico degenerativa caratterizzata dalla progressione , più o meno rapida dei deficit cognitivi, dei disturbi del comportamento e del danno funzionale con perdita dell'autonomia e dell'autosufficienza con vario grado di disabilità e conseguente dipendenza dagli altri, fino alla immobilizzazione a letto.

Tale patologia, in crescente aumento nella popolazione generale, è stata definita secondo il Rapporto OMS e ADI del 2012 "una priorità mondiale di salute pubblica".

Il maggior fattore di rischio associato all'insorgenza della demenza è l'età. Il progressivo incremento della popolazione anziana comporterà un aumento della prevalenza dei pazienti affetti da demenza. In Italia, il numero totale dei pazienti con demenza è stimato in oltre un milione (di cui circa 600.000 con demenza di Alzheimer) e circa 3 milioni sono le persone direttamente o indirettamente coinvolte nell'assistenza dei loro cari.

La demenza è una condizione che interessa dall'1 al 5 per cento della popolazione sopra i 65 anni di età, con una prevalenza che raddoppia poi ogni quattro anni, giungendo quindi a una percentuale circa del 30 per cento all'età di 80 anni.

Il numero di soggetti ultrasessantenni a livello mondiale ha raggiunto la cifra di 900 milioni, pari al 12% della popolazione, con una previsione di 2,4 miliardi nel 2050, pari al 21% della popolazione totale.

In Italia, a differenza di altri Paesi, non esiste un registro nazionale che permetta di censire i soggetti malati, né tantomeno di definire la diagnosi del Epidemiologia delle demenze e del MCI.

## 2. MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI)

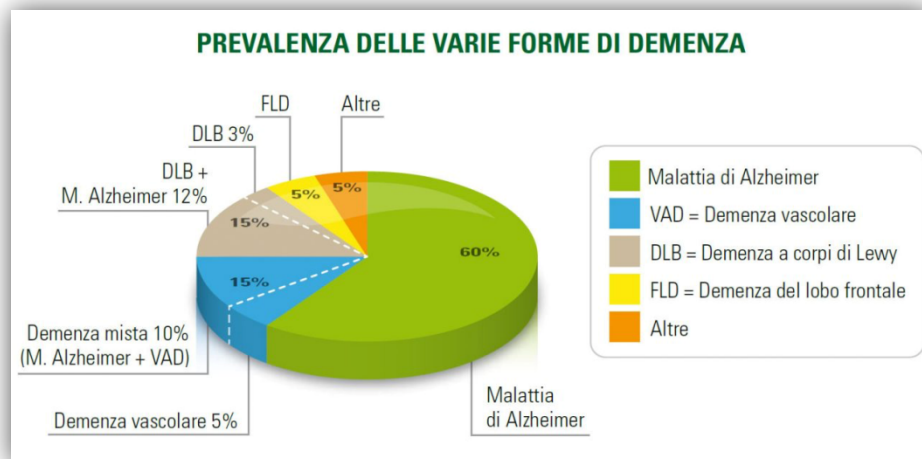
Il Mild Cognitive Impairment (MCI), considerato la fase iniziale di qualunque forma di demenza, è caratterizzato da un lievissimo declino cognitivo, in uno o più domini, rispetto ad un precedente livello di performance, tale da interferire modestamente con le normali attività della vita quotidiana. Questa condizione, rilevata nei centri specialistici, si riscontra in circa il 19% degli ultrasessantacinquenni, con una percentuale di conversione a tre anni in demenza del 46%.

## 3. DEMENZA NELL'AMBITO DEL SERVIZIO DELLE CURE PRIMARIA

La valutazione nell'ambito del servizio di cure primarie potrebbe avvenire in maniera celere, data la conoscenza della storia medica del paziente, con minor impegno per lo stesso e possibilità di risparmio rispetto alle cure specialistiche.

Si evidenzia pertanto la utilità di uno screening delle funzioni cognitive da parte del medico di medicina generale o di centri che potrebbero essere a tal senso preposti, utilizzando strumenti di valutazione semplici e di facile somministrazione, come il test dell'orologio o il GPCog. I soggetti che presentassero segni di deficit cognitivo potrebbero essere quindi indirizzati a centri specialistici per indagini diagnostiche più approfondite.

## 4. FORME DI DEMENZA



Nella definizione generica di "demenza" rientrano diverse malattie, alcune classificabili come demenze "primarie", come la malattia di Alzheimer, la demenza con i corpi di Lewy, la demenza frontotemporale, e altre invece definite "secondarie", in quanto conseguenza di altre condizioni, come ad esempio la demenza da Aids.

I sintomi clinici sono spesso simili soprattutto nelle prime fasi della malattia. Le demenze sono il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici, modificazioni neurochimiche, e interazioni con altre malattie. Gli studi hanno evidenziato che si manifestano anche degli "stati misti", cioè delle situazioni in cui il malato presenta congiuntamente i sintomi caratteristici di più tipi di demenza.

Le demenze identificate come più comuni sono:

- la malattia di Alzheimer
- demenza nella malattia di Parkinson
- la malattia di Creutzfeld-Jacob
- la demenza vascolare
- la demenza con i corpi di Lewy
- la demenza frontotemporale
- la paralisi sopranucleare progressiva

## **MALATTIA DI ALZHEIMER (Alzheimer's Disease, AD)**

La malattia di Alzheimer è la forma più comune di demenza e prende il nome da Aloysius (Alois) Alzheimer, neurologo tedesco, ma sarebbe più giusto denominarla malattia di Alzheimer-Perusini poiché fu individuata dall'italiano Gaetano Perusini che studiò il caso della paziente Augusta Dester, ricoverata per demenza nell'Ospedale Psichiatrico di Monaco di Baviera.

Si tratta di una patologia degenerativa e progressivamente invalidante.

In più del 90% dei casi l'esordio è sporadico.

Nel 5-10% dei casi si osserva familiarità, nel senso che la presenza dell'Alzheimer nei parenti di primo grado costituisce fattore di rischio di contrarre la malattia. Esistono dei geni che regolano la probabilità di insorgenza delle malattie. L'essere portatore di un determinato assetto genetico, piuttosto che di un altro, comporta un diverso rischio di ammalarsi. Sono state ipotizzate, specialmente nei casi in cui la malattia si manifesta in età relativamente precoce, mutazioni genetiche su diversi cromosomi:

- cromosoma 21 (dove risiede il gene responsabile della codificazione della proteina APP - Amyloid Precursor Protein- da cui avrebbe origine il peptide beta-amiloide che è il maggior costituente delle placche amiloidi);
- cromosoma 14 sui geni PS-1 o presenilina 1
- cromosoma 1 sui geni PS-2 o presenilina 2

Per quanto riguarda il morbo di Alzheimer ad esordio tardivo (late-onset AD) è stata ipotizzata una mutazione del gene che codifica la proteina che normalmente veicola il colesterolo nel sangue ossia l'apolipoproteina (ApoE) a livello del cromosoma 19. Ma si deve sottolineare che l'analisi dei geni di suscettibilità (e quindi del DNA) non è al presente utilizzabile nella pratica clinica per la predizione di demenza.

L'orientamento odierno, in definitiva, depone per una origine multifattoriale della AD per la quale non è sufficiente la predisposizione genetica essendo necessaria l'interazione tra questa ed i diversi fattori causali ed ambientali invocati: ipertensione arteriosa, diabete, alimentazione, stile di vita (inteso quale attività fisica, mentale e sociale), ipercolesterolemia, traumi cranici violenti, etc.

Il meccanismo con cui si produce la degenerazione caratteristica della AD è legato alla produzione anomala da parte dei neuroni di una proteina (beta amiloide), a partenza dalla APP che è un elemento del normale funzionamento cellulare. Questa sostanza non riesce ad essere eliminata dai processi fisiologici di pulizia esplicata dalla microglia e si accumula sotto forma di placche amiloidi. Inoltre, nei neuroni normali esistono strutture definite microtubuli, attraverso i quali sono trasportate le sostanze nutrienti; queste strutture sono sorrette da un'impalcatura di neurofibrille nella cui costituzione entra la proteina tau che nell'Alzheimer è anomala per cui i

microtubuli si collassano trasformandosi in un groviglio di neurofibrille. Questi ammassi neurofibrillari si addensano, principalmente nel lobo temporale mediale, intorno ai depositi di amiloide formando placche dure insolubili. E questo è il contrassegno peculiare della malattia: placche diffuse di amiloide dette anche placche senili nella neocorteccia ed ammassi di neurofibrille.

### **Decorso clinico**

Nel decorso della AD si distinguono cinque fasi che sinteticamente possono essere così schematizzate:

1. Fase preclinica: In questa fase non vi è alcun sintomo ma la malattia, sul piano biologico, è già presente. Al momento, la possibilità di identificare una condizione di questo tipo è pressoché solo teorica.
2. Fase prodromica: Il soggetto ha sintomi aspecifici, tra cui soprattutto la depressione, che potrebbero poi rivelarsi premonitori della malattia ma anche essere espressione di altre condizioni.
3. Fase iniziale: Nella fase iniziale il soggetto è consapevole del proprio decadimento anche se ostenta negazione della malattia e tende a manifestare più evidenti disturbi di tipo depressivo, accompagnati talvolta da forme d'ansia legate al rapporto con l'ambiente circostante. Il paziente incontra difficoltà a rievocare parole del lessico comune e nomi di persone (anomia) cui rimedia con l'utilizzo di frasi stereotipate e di parole passe-partout; compaiono lievi deficit di scrittura, tuttavia la comprensione linguistica è ancora conservata. Ai test valutativi neuro-psicologici, in questa fase, si evidenzia aprassia costruttiva per disegni 3D. La fase iniziale ha una durata media di 2/3 anni.
4. Fase intermedia : La persona ha difficoltà ad orientarsi nello spazio e nel tempo, fino a perdere familiarità con gli oggetti che lo circondano. I deficit di memoria peggiorano talché perde progressivamente i ricordi in ordine di apprendimento cosicché risultano compromessi eventi sempre più nel passato del paziente e autobiografici. Inoltre vi è un peggioramento del linguaggio, agnosia, aprassia ideativa, ideo-motoria, e aprassia per l'abbigliamento. Compaiono alterazioni della personalità e del comportamento quali irritabilità, aggressività, disinibizione, vagabondaggio; non sono infrequenti allucinazioni (vedere o sentire cose che nella realtà non esistono) e delirio (ossia pensare cose che non corrispondono al vero); il paziente non riesce più a valutare le conseguenze delle proprie azioni, si comporta in modo inadeguato rispetto a un determinato contesto mettendo a rischio la propria e l'altrui incolumità. È questa la fase di durata maggiore (4/5 anni).
5. Fase finale: In questa fase si verifica una progressiva disintegrazione delle funzioni mentali con perdita dell'autonomia e riduzione ad una condizione di vita vegetativa. Sono evidenti una gravissima alterazione del linguaggio e l'annullamento di una vita autonoma. Infatti vi è difficoltà di comprensione linguistica, di strutturazione ed emissione del linguaggio con tendenza alla ripetizione (ecolalia) fino al mutismo ed è evidente l'incapacità di riconoscere l'identità delle persone, anche dei familiari. Il paziente non è più autosufficiente per la perdita della memoria procedurale, ossia la capacità di eseguire le azioni automaticamente sia nelle attività strumentali che in quelle di base (igiene, alimentazione) della vita quotidiana.

## **DEMENZA A CORPI DI LEWY (Lewy Body Dementia, LBD)**

Dopo la malattia di Alzheimer, la demenza a corpi di Lewy è il disturbo cronico degenerativo più frequente. L'eponimo deriva dal neurologo tedesco Friederich H. Lewy, che nel 1912 scoprì particolari agglutinazioni proteiche, definite in seguito corpi di Lewy, nella corteccia cerebrale di pazienti deceduti ed a cui era stata posta la diagnosi di morbo di Parkinson. Questa malattia infatti è caratterizzata da disturbi motori analoghi al morbo di Parkinson (rallentamento motorio o bradicinesia e rigidità muscolare) e da un quadro demenziale di tipo alzheimeriano. La differenza fondamentale con la m. di Alzheimer risiede nel fatto che nella LBD è presente sin dai primi stadi un quadro psicotico (allucinazioni visive spaventose o inquietanti e delirio generalmente di tipo persecutorio), mentre il decadimento cognitivo è secondario. Caratteristiche di questa malattia sono anche le fluttuazioni dello stato di attenzione e del livello di coscienza, per cui il paziente mentre è sveglio, attivo ed intraprendente poco dopo appare passivo, confuso ed insensibile ad ogni sorta di stimolo. Sono tipiche anche alterazioni comportamentali nel sonno: quando il soggetto è nella fase REM (ossia mentre sogna) la muscolatura non si rilassa, come normalmente avviene nelle persone sane, ed emette urla e compie movimenti bruschi per cui tende anche a ferirsi. Da quanto è stato esposto si desume che la diagnosi di LBD non è agevole perché spesso è indistinguibile dal morbo di Parkinson o dalla m. di Alzheimer.

## **DEMENZA FRONTO TEMPORALE (Malattia di Pick)**

Con il termine di demenze fronto-temporali oggi si identifica un gruppo eterogeneo di demenze neurodegenerative, il cui contrassegno anatomopatologico è costituito da atrofia corticale confinata nell'area frontale e temporale. Poiché il danno atrofico interessa zone diverse dell'encefalo si hanno differenti pattern sintomatologici: ad esempio, se l'atrofia corticale è rappresentata principalmente a livello temporale prevale il coinvolgimento del linguaggio mentre se l'atrofia è prevalentemente frontale vi è supremazia dei disturbi dell'attenzione cui consegue un atteggiamento del paziente di marcata apatia. Per questa ragione si distinguono molteplici quadri clinici nell'ambito delle demenze fronto-temporali: afasia primaria progressiva, demenza semantica, demenza con amiotrofia, demenza e parkinsonismo, etc. L'elemento clinico che accomuna questo gruppo di malattie è costituito dal fatto che i quadri di demenza progressiva fronto-temporale non sono dominati ab initio dalle turbe cognitive e della memoria, costanti invece nella malattia di Alzheimer.

Di queste demenze è capofila la malattia di Pick, così denominata dal nome di Arnold Pick, neurologo e psichiatra austriaco, che per primo la descrisse nel 1921. La malattia di Pick è molto più rara della malattia di Alzheimer, è più comune nelle donne rispetto agli uomini ed ha una insorgenza presenile: inizia di solito tra i 40 e i 60 anni, ma può verificarsi anche in ventenni. La m. di Pick ha una spiccata familiarità, talora intorno al 50% dei casi. Sotto il profilo anatomopatologico è contraddistinta dalla presenza di caratteristiche alterazioni neuronali costituite dai corpi di Pick che sono inclusioni intracellulari composte da neurofilamenti, simili alle inclusioni osservate nella malattia di Alzheimer. I corpi e le cellule acromatiche di Pick, che istologicamente hanno un aspetto tipicamente rigonfio, contengono una quantità abnormemente elevata di proteina tau, che è normalmente presente in tutte le cellule nervose. Sotto il profilo clinico, è caratteristica un'alterazione della personalità e del carattere con tipica abolizione dei freni inibitori, che è uno dei sintomi più inquietanti della malattia, per cui il paziente tende a comportarsi nel modo sbagliato in diversi contesti sociali, con agitazione progressiva e logorrea. La malattia peggiora lentamente con il progredire dell'atrofia nei lobi temporali e frontali del cervello

e compaiono, unitamente ai disturbi del comportamento, difficoltà di parola ed alterazione del pensiero. Anche questa forma di demenza presenile peggiora in modo rapido e costante fino ad un completo quadro demenziale; il paziente diventa totalmente disabile già nelle prime fasi della malattia per una marcata compromissione delle funzioni intellettive con turbe della memoria ed incapacità al contatto con la realtà esterna per perdita irreversibile dell'orientamento spaziale e precoce alterazione delle funzioni simboliche cui consegue afasia, agnosia ed aprassia. A differenza però della malattia di Alzheimer, il soggetto con m. di Pick pur perdendo molto più rapidamente le proprie capacità espressivo-espositive, conserva più a lungo nel tempo quelle di lettura e di scrittura. L'orientamento diagnostico verso la malattia di Pick o un'altra entità clinico-patologica di demenza fronto-temporale viene suggerito dalla comparsa di disordini della condotta sociale (comportamento inappropriato per disinibizione, disinteresse per la cura della persona, wandering o deambulazione afinalistica: è un po' come se il paziente fosse una tigre in gabbia che cammina avanti ed indietro); disturbi dell'umore (bruschi cambiamenti di umore dall'apatia all'euforia); deficit intellettivi (cristallizzazione del pensiero, delirio, problemi di attenzione, e disordini di programmazione - sindrome frontale disesecutiva-) e disturbi neurologici (aumento del tono muscolare, difficoltà di movimento e coordinamento, aprassia).

### **DECLINO COGNITIVO ASSOCIATO ALLA MALATTIA DI PARKINSON**

Secondo i criteri previsti dal Manuale diagnostico statistico delle malattie psichiatriche - DSM V, per stabilire che una persona sia interessata da disturbo neurocognitivo dovuto alla malattia di Parkinson, i sintomi intellettivi e comportamentali devono insorgere progressivamente dopo una diagnosi certa di malattia di Parkinson e aver escluso possibili cause concomitanti.

Tra i sintomi a supporto della diagnosi di disturbo neurocognitivo dovuto malattia di Parkinson vanno ricordati: apatia, umore depresso e/o ansioso, allucinazioni, deliri, cambiamenti di personalità, alterazioni comportamentali, disturbi del sonno, eccessiva sonnolenza diurna.

## **5. FATTORI DI RISCHIO DELLE DEMENZE PRIMARIE**

**Età:** con l'età incrementa il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer.

La maggior parte delle persone sviluppa l'Alzheimer dopo i sessantacinque anni e, da questo momento, l'incidenza di malattia incrementa in modo esponenziale fino a circa ottanta anni.

**Genetica:** alcune forme di demenza sono definite *sporadiche*, cioè si manifestano senza ereditarietà tra le generazioni di una famiglia, altre forme invece, *familiari*, si manifestano in due o più persone appartenenti allo stesso nucleo familiare. Possono essere causate da una mutazione genetica che può essere trasmessa dal genitore al figlio con una probabilità del cinquanta per cento.

**Fattori di rischio non modificabili:** **Fattore genetico** di suscettibilità legato al gene APOE: una sua specifica variante conferisce un rischio aumentato di sviluppare la malattia di Alzheimer, ma non la assoluta certezza. **La familiarità è un fattore di rischio debole.**

### **Fattori di rischio modificabili**

Anche se i sintomi della demenza si manifestano generalmente in età avanzata, le sottostanti alterazioni cerebrali cominciano a verificarsi già molti anni prima. The Lancet ha costituito una commissione, guidata da Gill Livingston, professore di psichiatria geriatrica dell'University College of London, composta da 24 esperti a livello internazionale, col fine di revisionare le evidenze disponibili in merito a prevenzione e gestione delle demenze.



La commissione ha individuato nove variabili associate a una maggiore probabilità di manifestare in età avanzata i sintomi di una demenza e responsabili, secondo gli autori, di un terzo dei casi: basso livello educativo, perdita dell'udito, scarsa attività fisica, diabete, ipertensione, obesità, fumo, depressione e ridotto contatto sociale.

Una combinazione di caratteristiche anatomiche e flessibilità cognitiva può far sì che i sintomi di una demenza non si manifestino, anche in presenza delle sottostanti alterazioni neurologiche tipiche di queste sindromi. Infatti, più risorse si accumulano durante il corso della propria vita e meno probabilità ci sono che un'eventuale demenza le riduca a tal punto da determinare l'emergere dei deficit cognitivi.

I disturbi depressivi si manifestano molto frequentemente nei soggetti con demenza, tuttavia non è ben chiaro quale sia la direzione di questa relazione. Infatti, patologie di questo tipo potrebbero essere un fattore scatenante, un sintomo precoce o una conseguenza delle disfunzioni cerebrali o delle difficoltà affrontate da questi pazienti a livello psicosociale.

Lo studio commissionato da The Lancet e realizzato in collaborazione l'Alzheimer's Society, l'Economic and Social Reserach Council, Alzheimer's Research UK e l'University of College London, suggerisce che interventi di salute pubblica finalizzati a favorire stili di vita più sani e a ridurre i fattori di rischio clinici e sociali potrebbero ridurre l'incidenza delle demenze o, almeno, ritardarne l'esordio

## 6. SINTOMI NEUROPSICHIATRICI NELLA DEMENZA

In tutte le forme di demenza sono presenti **sintomi neuropsichiatrici** che si affiancano a quelli cognitivi. Sono un elemento clinico distintivo (McKhann et al., Alzheimers Dement 2011).

Nei nuovi criteri proposti dal National Institute on Aging e dall'Alzheimer Association la demenza *“viene diagnosticata quando vi sono sintomi cognitivi o neuropsichiatrici che interferiscono con l'abilità di svolgere il lavoro o le usuali attività e rappresentano un declino rispetto ai precedenti livelli di funzionamento e prestazione, non spiegati da delirium o disturbi psichiatrici maggiori”* (Bianchetti et al., Psicogeriatrics 2011).

**TABELLA 1**

### Classificazione dei Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD)

Gruppo I (più comuni/più stressanti)	Gruppo II (moderatamente comuni/moderatamente stressanti)	Gruppo III (meno comuni/gestibili)
Psicologici Deliri Allucinazioni Depressione Ansia Insonnia  Comportamento Apatia Aggressività Vagabondaggi Irrequietezza Disturbi della alimentazione	Psicologici Alterate identificazioni Ideazione paranoidea  Comportamento Agitazione Disinibizione Passeggiare Urlare	Comportamento Pianto Reiterazione delle domande e dei comportamenti (manierismo) Pedinamento

Modificato da International Psychogeriatrics Association. BPSD educational pack. Module 2. Clinical Issues. <http://www.ipa-online.org/>

## DEMENTIA NEWS - alcune novità

### Progetto @SCO

*Progetto @SCO (Aggiornamento Scientifico Continuo Online) è la concreta attuazione del progetto di Formazione Integrata e Continua predisposto da SIMG (Società Italiana di Medicina Generale). Esso raccoglie gli strumenti necessari a migliorare le competenze e creare una nuova rete di collaborazione tra medici e operatori della sanità.*

### **Predire il rischio di demenza in Medicina Generale: il Dementia Risk Score. [Numero 2. Febbraio 2016]**

**Titolo originale:** Predicting dementia risk in primary care: development and validation of the Dementia Risk Score using routinely collected data.

**Autori:** K. Walters, S. Hardoon, I. Petersen, S. Iliffe, R. Z. Omar, I. Nazareth, G. Rait

**Rivista e Riferimenti di pubblicazione:** BMC Medicine 2016;14:6 DOI 10.1186/s12916-016-0549-y

**Recensione a cura di:** Domenico Italiano

#### **Risultati:**

Sono stati inclusi in totale 930.395 pazienti tra 60 e 95 anni, di cui 800.013 nel gruppo 60-79 anni e 130.382 nel gruppo 80-95. Nella prima fascia di età il 52 % dei pazienti erano donne e l'età media 65,6 anni. In questo gruppo sono stati riscontrati 6017 nuovi casi di demenza, corrispondenti ad un rischio di 1.88/1000 persone/anno. Nel dettaglio sono state riscontrate 1831 nuove diagnosi di demenza di Alzheimer, 1308 di demenza vascolare e 2878 mista o non specificata. E' stato riscontrato un aumentato rischio di demenza in relazione a numerosi fattori (età avanzata, sesso femminile, deprivazione sociale, fumo di sigaretta, alcolismo, storia di stroke/TIA, diabete, coronaropatie, fibrillazione atriale, assunzione di antidepressivi, ansiolitici e salicilati). Al contrario non è stata riscontrata alcuna associazione significativa con assunzione di FANS ed antipertensivi. Nella fascia 80-95 l'età media era di 85 anni, con il 66% di donne. In totale ci sono state 7.104 nuove diagnosi di demenza, corrispondenti ad un tasso di 16.53/1000 pazienti/anno. Sono stati registrati 1.483 casi di morbo di Alzheimer, 1.331 di demenza vascolare e 4.290 di demenza mista o non specificata. Anche in questo gruppo veniva confermata l'associazione con i fattori di rischio sopra citati, con l'eccezione di deprivazione sociale, coronaropatie e dislipidemie. Come gruppo controllo sono stati considerati 264.224 pazienti di cui 226.140 nella fascia 60-79 anni e 38.084 in quella 80-95. I tassi di incidenza di demenza in questa popolazione erano paragonabili a quelli dei pazienti in osservazione. Il modello predittivo ha mostrato di stimare con buona accuratezza il rischio nella prima fascia di età, ma di non funzionare nella seconda.

### **Uso di Benzodiazepine e rischio di frattura dell'anca in pazienti con e senza demenza [Numero 2. Febbraio 2018]**

**Titolo originale:** Risk of hip fracture in benzodiazepine users with and without Alzheimer disease

**Autori:** Saarelainen L, Tolppanen AM, Koponen M, Tanskanen A, Sund R, Tiihonen J, Hartikainen S, Taipale H.

**Rivista e Riferimenti di pubblicazione:** J Am Med Dir Assoc. 2017;18:87.e15-87.e21

**Recensione a cura di:** Domenico Italiano

I soggetti con malattia di Alzheimer (MA) hanno un rischio doppio di frattura dell'anca rispetto ai soggetti non affetti. Inoltre i pazienti con demenza hanno un aumentato rischio di morte, delirio o istituzionalizzazione dopo frattura dell'anca, comparati con i non dementi. Anche numerosi farmaci sono associati ad un aumentato rischio di frattura dell'anca. Le benzodiazepine (BZD) sono ampiamente usate in soggetti con MA anche a lungo termine. Tuttavia esse possono peggiorare l'andatura e l'equilibrio negli anziani. Precedenti studi hanno riscontrato un aumento del 30-40% del rischio di frattura dell'anca in soggetti trattati con BZD, tuttavia nessuno studio specifico era stato finora eseguito in soggetti con demenza. Lo scopo di questo studio è stato pertanto indagare l'associazione tra uso di BZD e rischio di frattura dell'anca in soggetti istituzionalizzati con MA, confrontandoli con soggetti non

Uso di benzodiazepine e rischio di demenza, uno studio prospettico di popolazione **Titolo originale:** Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study

**Autori:** Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A

**Rivista e Riferimenti di pubblicazione:** BMJ. 2012;345:e6231

**Recensione a cura di:** Domenico Italiano

**[www.progettoasco.it/uso-di-benzodiazepine-e-rischio-di-demenza/](http://www.progettoasco.it/uso-di-benzodiazepine-e-rischio-di-demenza/)**

I risultati di questo grande studio prospettico di popolazione hanno dimostrato che l'uso di BZD è associato ad un aumento di circa il 50% del rischio di demenza. Questo dato rimaneva stabile anche dopo l'aggiustamento per possibili fattori confondenti, incluso il declino cognitivo precedente al trattamento e la presenza di depressione.

Alcune fonti:

Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. The Lancet 2017; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6).

[www.salute.gov.it/](http://www.salute.gov.it/)

[focusonbrain.com](http://focusonbrain.com)

Progetto @SCO <https://www.progettoasco.it/>

## La Valutazione Neuropsicologica.

Dott.ssa Francesca Sensi

Il processo di valutazione del paziente demente è essenziale in qualsiasi setting clinico, anche se le finalità possono essere differenti. Oltre allo scopo specifico, la gravità della demenza è l'altro elemento che condiziona la scelta degli strumenti di valutazione. Non è, infatti, possibile utilizzare un set di strumenti uguali in ambiti diversi e con pazienti con livelli di severità di malattia differenti. Naturalmente, in relazione agli scopi ed al setting, potranno variare anche gli operatori coinvolti nel processo valutativo.

La **neuropsicologia clinica** è una scienza applicata che si interessa dell'espressione comportamentale di una disfunzione cerebrale. I campi di applicazione della neuropsicologia sono molteplici: **diagnostico, clinico, sperimentale e riabilitativo e medico legale**.

Gli **Strumenti** della valutazione neuropsicologica si compongono di: **colloquio (Anamnesi mirata), osservazione, test neuropsicologici tarati e standardizzati** hanno quindi come scopo quello di contribuire alla diagnosi con il maggior grado di accuratezza tra le diverse forme di demenza attraverso un sistema di assistenza integrato e **multidisciplinare**, in grado di fornire al paziente, un accesso e un inquadramento diagnostico e terapeutico **rapidi ed efficaci**, offrendo così un importante **sostegno** anche ai suoi familiari (**caregivers**)

**L'esame neuropsicologico**, avvalendosi di una vasta gamma di strumenti, assume un ruolo fondamentale nel processo diagnostico attraverso una serie di passi mirati alla **comprensione e misurazione** del funzionamento cognitivo e comportamentale e psicologico di un individuo; essa consente di definire la presenza e la gravità dei deficit cognitivi e comportamentali dei pazienti con danni/disfunzioni cerebrali di varia eziologia (es., ictus, demenze); comprende un esame esauriente di tutte le funzioni cognitive (orientamento, memoria, linguaggio, funzioni prassiche, esecutive, visuo-percettive, visuo-spaziali, attentive ecc.) attraverso l'applicazione di **test singoli o batterie standardizzate** che valutano le performances cognitive, gli aspetti comportamentali e la correlazione di ambedue.

### **Diagnosi Precoce**

Malgrado vi siano evidenze che nella pratica la demenza è spesso misconosciuta nelle sue fasi iniziali. Una sua diagnosi precoce permetterebbe:

- un tempestivo intervento sulle cause delle demenze reversibili
- l'istituzione di terapie che possono ritardare la progressione della malattia
- l'inizio di terapie che possono potenziare la performance cognitiva del paziente sfruttando la sua non completa compromissione dei circuiti neuronali
- l'attuazione di misure che riducono gli effetti della comorbilità associata alla demenza
- l'attuazione tempestiva da parte del paziente e della famiglia di misure necessarie per risolvere i problemi connessi con la progressione di malattia.

L'utilizzo di alcuni **strumenti di screening** può evidenziare deficit cognitivi o funzionali in soggetti asintomatici anticipando in misura significativa i tempi della diagnosi. Si tratta però di strumenti che presentano una insoddisfacente specificità che, se applicati in popolazioni di soggetti asintomatici, avrebbero come risultato quello di individuare un elevato numero di falsi positivi.

Considerati i vantaggi di una diagnosi precoce, una demenza andrà tempestivamente sospettata in soggetti anziani che presentino un iniziale declino delle capacità cognitive. In questi soggetti, tra i quali la prevalenza della demenza è più alta che in soggetti asintomatici, l'utilizzo degli **strumenti di screening** presenta un più alto valore predittivo positivo e un minore rischio di falsa positività. Una pronta diagnosi in soggetti con sintomatologia iniziale viene qui denominata diagnosi tempestiva per differenziarla dalla diagnosi precoce in fase asintomatica.

I sintomi che frequentemente caratterizzano una demenza all'esordio e che impongono di avviare una indagine sulla possibile presenza di una demenza con l'iniziale utilizzo di un test di screening possono essere delineati come segue

La persona può mostrare una difficoltà progressiva a svolgere una o più delle seguenti attività

Imparare e ricordare nuove informazioni.

E' più ripetitivo; ha difficoltà a ricordare recenti conversazioni, eventi e appuntamenti; frequentemente posiziona gli oggetti in malo modo.

Eseguire compiti complessi. Ha difficoltà a seguire una serie complessa di pensieri o nell'eseguire compiti che richiedono numerose azioni.

Ragionare.

E' incapace a rispondere con una ragionevole strategia a problemi insorti a casa o al lavoro; si mostra stranamente poco riguardoso delle regole sociali di comportamento.

Orientarsi.

Ha difficoltà nell'orientamento durante la guida dell'automobile e tende a perdersi anche in luoghi che gli/le sono familiari. Può manifestare difficoltà a ricordare il giorno della settimana o la data attuale.

Parlare.

Ha difficoltà sempre maggiori a trovare le parole che esprimano ciò che vuole comunicare e a seguire le conversazioni.

Avere un comportamento adeguato.

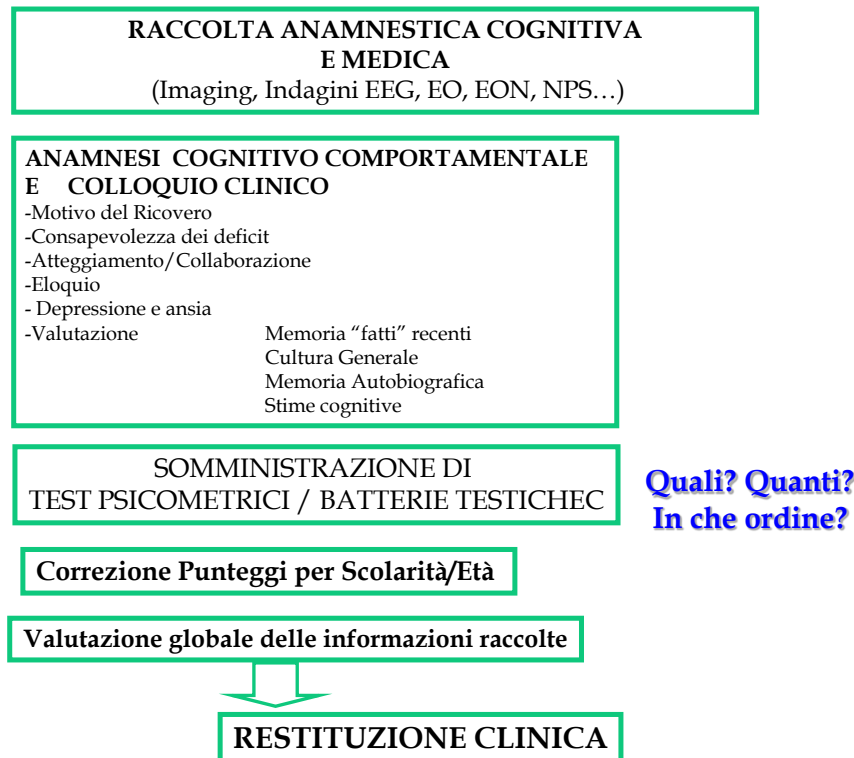
E' passivo e non reagisce adeguatamente alle differenti situazioni, è più irritabile e sospettoso del solito, interpreta in modo sbagliato stimoli uditivi o visivi. A volte si manifestano invece disturbi più selettivi e particolari come un disturbo del linguaggio (afasia), un disturbo nel riconoscimento dei volti familiari (prosopagnosia) o altri disturbi isolati come una difficoltà nell'organizzare il movimento.

### **Il percorso diagnostico per la diagnosi di demenza**

Il percorso diagnostico si dovrà basare oltre che sulla raccolta mirata della storia clinica del paziente e sull'esame obiettivo, anche su un'attenta valutazione delle capacità funzionali e cognitive del paziente.

## PRIMA FASE - FASE DI SCREENING DI I LIVELLO

Questa fase può essere gestita prevalentemente dal medico di famiglia ed è finalizzata a formulare il sospetto diagnostico e individuare le principali cause che possono indurre un deficit cognitivo.



### Valutazione funzionale

Questa valutazione può essere effettuata informalmente chiedendo al soggetto e ai suoi familiari come vengono gestite le azioni del vivere quotidiano. Preferibilmente ciascun medico dovrebbe familiarizzarsi con almeno una scala di valutazione standardizzata delle attività del vivere quotidiano. E' consigliato l'uso della IADL (Instrumental Activities of Daily Living), che indaga 8 attività del vivere quotidiano e che viene spesso utilizzata nel corso di studi clinici controllati.

### Valutazione neuropsicologica di I livello

E' indispensabile, soprattutto nelle fasi iniziali di una demenza, quando è incerta la presenza stessa del deterioramento, effettuare un'indagine sistematica sulle differenti aree cognitive la cui traccia potrebbe essere fornita dai sintomi d'esordio precedentemente indicati. Preferibile, anche per il medico di famiglia, è comunque una indagine formale tramite strumenti strutturati e standardizzati, allo scopo di fornire indicazioni obiettive sull'esistenza del deficit cognitivo, di indicare le aree cognitive colpite e di fornire una valutazione quantitativa della gravità degli eventuali deficit utile nel corso del follow-up. Fra tutti il test più utilizzato è il Mini Mental State Examination (MMSE) di Folstein per il quale esiste una versione italiana e che è stato validato su una popolazione di normali italiani. Un altro strumento validato è il MoCa oppure si può ricorrere

all'uso di batterie validate sulla popolazione italiana è il MODA Milan Overall Dementia Assessment che è stato costruito avendo come paradigma la demenza di Alzheimer .

Bisogna tenere presente che i test di screening non sono strumenti che permettono da soli la diagnosi di demenza, anche se possono quantificare il livello di deficit cognitivo individuale del paziente. Possono però documentare la presenza di ridotte funzioni cognitive in più domini, come richiesto dai criteri diagnostici di demenza. I

### FASE DI APPROFINDIMENTO – DI II LIVELLO

La somministrazione di una adeguata **batteria di test neuropsicologici** può fornire indicazioni indispensabili sull'esistenza e gravità del deficit cognitivo, sulle aree cognitive compromesse e per valutare la progressione di malattia nel corso del follow-up. A questo scopo è importante l'uso di batterie di test neuropsicologici validate su popolazioni italiane che possono essere fisse o flessibili (dominio-specifiche).

### Valutazione Neuropsicologica di Base

Funzione Cognitiva	TEST
test screening demenza	MMSE
Ragionamento Astratto	Matrici Progressive di Raven
MLT Verbale	Memoria di prosa
	Lista di Rey IMM e DIFF
MLT Spaziale	Recall Figura complessa di Rey
MBT Verbale	Digit Span
MBT Spaziale	Test di Corsi
Produzione verbale	FPC, FPL
Comprensione verbale	Test dei Gettoni
Denominazione verbale	Naming Test
Prassia VC	Copia della Figura complessa di Rey
Prassia	Ideomotoria, Ideativa, Bucco-Facciale
Attenzione	T Making Test parte A, Matrici Attentive
Funzioni Esecutive	Trial Making Test parte B, WCST

### Valutazione comportamentale e psichiatrica -BPSD-

La presenza di disturbi comportamentali andrà indagata, almeno in modo informale in tutti i soggetti.

Andrà valutata con particolare attenzione la presenza di depressione ed è raccomandabile l'utilizzo di strumenti standardizzati quali la Geriatric Depression Scale o la Beck Inventory per la depressione. La depressione può infatti influire sulla performance cognitiva del soggetto o caratterizzarsi come una risposta reattiva alla presenza del disturbo cognitivo stesso.

Si consiglia l'uso di strumenti di valutazione quantitativa dei disturbi comportamentali tra i quali il più utilizzato e di cui esiste una versione italiana è il Neuropsychiatric Inventory (NPI).

Infine particolare attenzione bisogna mostrare oltre che al paziente a colui che si prende cura del malato il "caregiver" al fine di una valutazione dei bisogni e del carico assistenziale attraverso la somministrazione del **Caregiver Burden Inventory (CBI)**, offrendo al tempo stesso soluzioni efficaci quali una corretta informazione/formazione per una più facile gestione del malato, la disponibilità e accessibilità di reti sociali (gruppi mutuoaiuto, caffè alzheimer, centri diurni..) assieme ad un adeguato sostegno psicologico nelle diverse fasi della malattia del familiare demente.