Gruppo di ricerca geriatrica

Journal Club, 8 Luglio 2005
Cristina Cornali

Caso clinico

Demenza a corpi di Lewy

... e/o Parkinson Demenza?

Are Parkinson's Disease With Dementia and Dementia With Lewy Bodies the Same Entity?

(Aarsland, *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004)

1° caso clinico

A.A. 78 anni, F

Separata, 13 anni di scolarità, dirigente comunale.

Trasferita in IDRA da una Neurologia per disturbi comportamentali.

Anamnesi psicogeriatrica:

Fino a 6 mesi prima dell'ingresso non deficit cognitivi nè disturbi di comportamento, completamente autosufficiente.

Esordio con sintomi comportamentali: deliri di latrocinio ingravescenti (accusava le amiche rubarle i gioielli e gli zingari di rubarle i soldi per strada), seguiti da allucinazioni visive (vedeva sconosciuti entrare in casa e minacciarla di morte) e uditive (sentiva bussare alle finestre, benchè l'appartamento fosse al 2° piano). Viene per questo ricoverata in Neurologia, afferita spontaneamente in P.S.

Da alcuni mesi, cadute recidivanti e, 2 mesi prima dell'accesso in Neurologia, ricovero presso Medicina Riabilitativa per peggioramento nella deambulazione, dimessa con diagnosi di Malattia di Parkinson e terapia con L-Dopa e pramipexolo.

Anamnesi patologica remota:

- Ipertensione arteriosa sistemica
- Recente Herpes Zoster gluteo sinistro

Indagini diagnostiche eseguite in Neurologia:

TC encefalo: modesta atrofia con consensuale dilatazione dei ventricoli. Calcificazioni sifoni carotidei. Leucoaraiosi attorno ai corni ventricolari frontali bilateralmente.

EEG: globale modesto deterioramento EEG in assenza di grafoelementi patologici specifici.

Esame liquor: nella norma.

Valutazione nps: aprassia costruttiva (con fenomeno del closing-in), deficit visuospaziali e di programmazione, marcati disturbi dell'attenzione, deficit di memoria verbale e di apprendimento, segni frontali (perseverazioni). MMSE 19/30, ADAS-cog 21/70, Clock drawing 2/10.

Diagnosi di dimissione dalla Neurologia:

"Disturbi di comportamento e segni extrapiramidali in paziente con malattia a corpi di Lewy possibile" **.**

Table 2 Consensus criteria for clinical diagnosis of probable and possible dementia with Lewy bodies[8]

1. The central feature required for a diagnosis of DLB is progressive cognitive decline of sufficient magnitude to interfere with normal social and occupational function. Prominent or persistent memory impairment may not necessarily occur in the early stages but is usually evident with progression. Deficits on tests of attention and of frontal-subcortical skills and visuospatial ability may be especially prominent.

2. *Two* of the following core features are essential for a diagnosis of probable DLB and *one* is essential for possible DLB:
- fluctuation of cognition with pronounced variations in attention and alertness
- recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed
- spontaneous motor features of parkinsonism

3. Features supportive of the diagnosis are:
- repeated falls
- syncope
- transient loss of consciousness
- neuroleptic sensitivity
- systematised delusions
- hallucinations in other modalities
- REM sleep behaviour disorder*
- depression*

4. A diagnosis of DLB is less likely in the presence of:
- stroke disease, evident as focal neurological signs or on brain imaging
- evidence on physical examination and investigation of any physical illness or other brain disorder sufficient to account for the clinical picture

---

*Not described in original criteria but subsequently proposed to assist with diagnosis.
DLB, dementia with Lewy bodies.

Sensibilità 22-85% Specificità 85-100%

Terapia alla dimissione dalla Neurologia:

- L-Dopa a rilascio modificato 200mg
- L-Dopa 250mg x 3
- Quetiapina 50 + 100mg
- Valproato 200mg x 2
- Zolpidem 10mg

IDRA

Esame obiettivo: tremore lieve; palmomentoniero sinistro

Assessment d'ingresso:

MMSE 20/30 GDS 11/15

NPI 64/144 (deliri, allucinazioni, agitazione, ansia, apatia, irritabilità, insonnia)

Scala Tinetti 21/28 Barthel index 95/100

Decorso clinico in IDRA:

- saltuari episodi di irritabilità e deliri di latrocinio
- 1 lipotimia per ipotensione (PA 80/50 mmHg; regredita con posizionamento in Trendelemburg)
- dimessa dopo 30 giorni in RSA

Assessment di dimissione:

MMSE 24/30 GDS 11/15

NPI 15/144 (agitazione, ansia, depressione, irritabilità)

Scala Tinetti 26/28 Barthel index 99/100

Terapia di dimissione:

- L-Dopa a rilascio modificato 125mg
- L-Dopa 250mg x 3
- Quetiapina 50 + 100mg

Dopo 18 mesi di RSA, 2° ricovero in IDRA per peggioramento motorio e rifiuto del cibo.

Terapia in atto:

- L-Dopa a rilascio modificato 125mg
- L-Dopa 125mg x 3

(Quetiapina sospesa da 3 giorni per sincope)

Esame obiettivo:

facies amimica, tremore a riposo; rigidità e ipertono ai 4 arti, troclea, ROT accentuati, palmomentoniero sinistro, gabella, marcia a piccoli passi e base stretta, atteggiamento captocormico, assente pendolarismo arti.

Assessment d'ingresso:

MMSE 9/30 Clock drawing 1/10

NPI 25/144 (allucinazioni, agitazione, insonnia, iporessia, depressione)

Scala Tinetti 11/28 Barthel index 17/100

Decorso clinico 2° ricovero IDRA:

- frequenti lipotimie per **ipotensione ortostatica**
- ridotta sintomatologia extrapiramidale con aumento L-Dopa, fatta eccezione per tremore arti superiori; per instabilità posturale necessita comunque di costante supervisione o aiuto nella deambulazione
- severo deficit attentivo, che rende spesso difficile la comunicazione
- assente disturbo dell'alimentazione
- deliri e allucinazioni frequenti, ma poco disturbanti

Assessment di dimissione:

MMSE 8/30

NPI 21/144 (deliri, ansia, depressione, insonnia)

Scala Tinetti 11/28 Barthel index 36/100

Terapia di dimissione:

- L-Dopa 125mg x 4
- Amantadina 100mg
- Clonazepam 0.2mg

Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies

NEUROLOGY 2004;62:1804–1809

- Ipotensione ortostatica MSA > LBD > PD
- Ritardo tra insorgenza dei sintomi tipici di LBD e ipotensione ortostatica
- Mentre pazienti con MSA necessitano di farmaci per ipotensione ortostatica, LBD rispondono al solo aumento di volume

- Sintomi urinari (vescica neurologica, ipereflessia detrusoriale, ipertono sfintere uretrale) MSA >> LBD = PD

Decorso clinico 2° ricovero IDRA:

- frequenti lipotimie per ipotensione ortostatica
- ridotta sintomatologia extrapiramidale con aumento L-Dopa e amantadina, fatta eccezione per tremore arti superiori; per instabilità posturale necessita comunque di costante supervisione o aiuto nella deambulazione
- severo deficit attentivo, che rende spesso difficile la comunicazione
- assente disturbo dell'alimentazione
- deliri e allucinazioni frequenti, ma poco disturbanti

Assessment di dimissione:

MMSE 8/30

NPI 21/144 (deliri, ansia, depressione, insonnia)

Scala Tinetti 11/28 Barthel index 36/100

Terapia di dimissione:

- L-Dopa 125mg x 4
- Amantadina 100mg
- Clonazepam 0.2mg

Sintesi 1° caso clinico

- Insorgenza acuta con disturbi comportamentali
- Rapida evoluzione
- Ipotensione ortostatica

2° caso clinico

B.B. 80 anni, M

Coniugato, 7 anni di scolarità, camionista.

Ricoverato in IDRA per peggioramento funzionale-motorio e disturbi comportamentali comparsi da 2 mesi (allucinazioni, agitazione, affaccendamento, ansia, insonnia). Già presenti da 2 anni in modo saltuario allucinazioni visive di grado lieve.

Anamnesi psicogeriatrica:

La moglie non sa definire il periodo di insorgenza dei disturbi cognitivi; riferisce che 6 anni prima, a causa di rallentamento nella deambulazione, sviluppa paura di cadere e abbandona gli hobby (caccia e pesca).

4 anni dopo, ricovero in IDRG per sindrome extrapiramidale con MMSE 19/30; diagnosi di dimissione *"Malattia di Parkinson complicata da decadimento cognitivo"*; inizia donepezil e, dopo 1 anno, viene arruolato per ROT formale. Durante i cicli riabilitativi riferite frequenti allucinazioni.

Da 1 anno declino funzionale con perdita delle I-BADL (necessita perlopiù di supervisione e stimolazione continua).

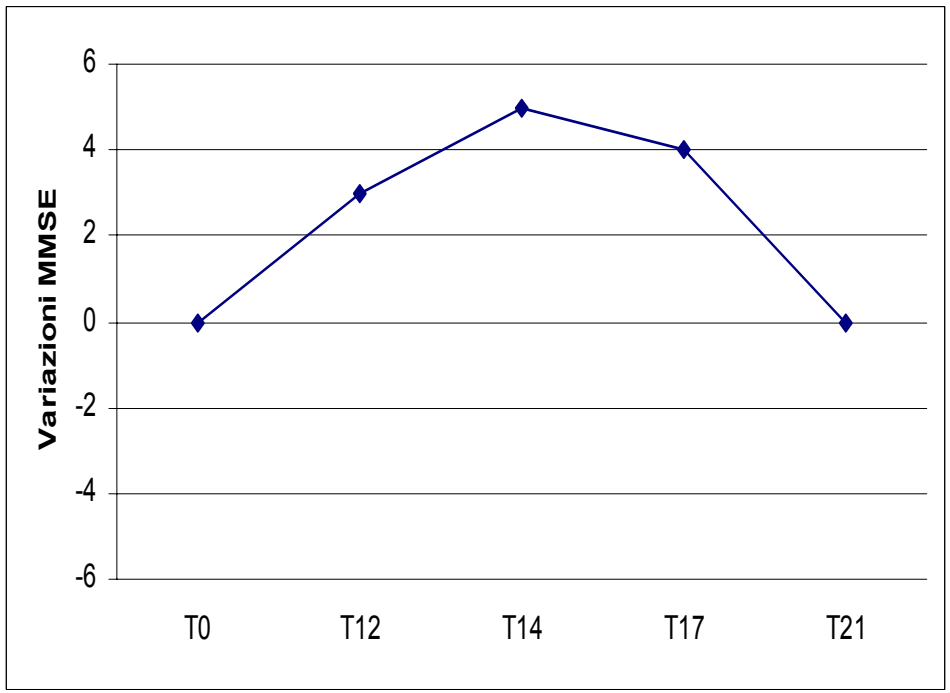
Parkinson Demenza

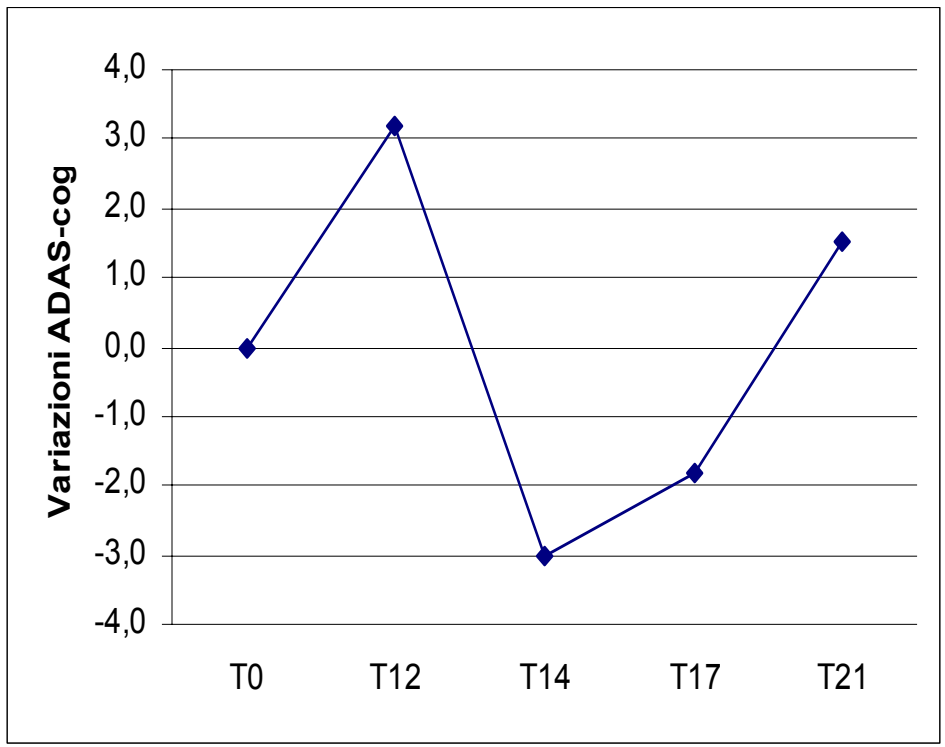
There are at present no specific operational clinical criteria to diagnose PD. *(*McKeith, *Lancet Neurol 2004)*

Clinical features of dementia associated with PD

- Impaired attention with fluctuations
- Impaired executive functions (ability to plan, organise, and regulate goal-directed behaviour; concept formation, problem solving, set elaboration, shifting, and maintenance)
- Impaired memory (free recall, benefit from external cues)
- Impaired visuospatial functions
- Language largely preserved , except for verbal fluency (may not reflect a true involvment in verbal functions, but may rather be related to the dysexecutive syndrome, such as impaired self-generated search)
- Praxy largerly preserved *(*Emre, *Lancet Neurol 2003)*

Variazioni punteggi MMSE e ADAS-cog durante ROT





Valutazioni nps durante ROT

	T0	T12	T13	T14	T15	T16	T17	T21
MMSE	19	22	22	24	22	21	23	19
ADAS-cog	20.9	17.7	-	23.9	-	22.7	-	19.4
Clock-drawing	6	7	7	7	7	**5**	**5**	**2**
FPL (Z)	-0.6	-0.9	-1.0	-1.3	**-1.5**	-0.6	-0.9	-0.9
FPC (Z)	-0.8	-0.2	-0.1	-0.5	-0.6	-0.5	-0.7	**-1.4**
Token (Z)	-1.2	-0.7	-0.9	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.9
Matrici attentive (Z)	-0.7	-1.4	**-2.0**	-0.6	-1.4	-0.1	-0.2	**-2.2**
Digit Backward	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**3**	**2**	**0**
Digit Forward	6	5	5	5	**4**	**4**	5	**4**
Raccontino (Z)	-1.3	-0.1	-0.3	-0.1	-0.8	-1.0	-0.5	-0.3
Rey-copy (P.E.)	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Rey-recall (P.E.)	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Raven (P.E.)	1	**0**	1	1	1	1	1	**0**

Diagnosi d'ingresso IDRA:

- Parkinson demenza, complicata da disturbi comportamentali (agitazione, ansia, insonnia, allucinazioni visive)
- Scompenso sisto-diastolico (NYHA II) da cardiopatia ischemica cronica, ipertensiva e valvolare (insufficienza mitro-aortica lieve-moderata)
- Diabete mellito tipo 2 in terapia con ipoglicemizzanti orali
- Adenoma prostatico con **disturbo della minzione e della continenza**

Terapia in atto al domicilio:

- L-Dopa	125mg x 3
- Donepezil	5mg
- Promazina	20mg + AB
- Verapamil	20mg x 3
- ASA	100mg
- Digossina	0.125mg
- Tamsulozina	0.4mg
- Finasteride	5mg
- Biguanide + metformina	

Lower urinary tract function in dementia of Lewy body type

(Sakakibara, *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005*)

- Frequenti sintomi di disfunzione del tratto urinario inferiore
- Prevalenza incontinenza urinaria da urgenza
- Incontinenza urinaria può precedere insorgenza di parkinsonismo $\Rightarrow$ non è solo risultato dell'immobilità o demenza
- Corpi di Lewy si trovano nelle colonne intermediolaterali del midollo spinale e nei gangli autonomici
- Iperattività detrusoriale e difficoltà minzione DLB > PD

Diagnosi d'ingresso IDRA:

- Parkinson demenza, complicata da disturbi comportamentali (agitazione, ansia, insonnia, allucinazioni visive)
- Scompenso sisto-diastolico (NYHA II) da cardiopatia ischemica cronica, ipertensiva e valvolare (insufficienza mitralica e aortica lieve-moderata)
- Diabete mellito tipo 2 in terapia con ipoglicemizzanti orali
- Adenoma prostatico con disturbo della minzione e della continenza

Terapia in atto al domicilio:

- L-Dopa	125mg x 3
- Donepezil	5mg
- Promazina	20mg + AB
- Verapamil	20mg x 3
- ASA	100mg
- Digossina	0.125mg
- Tamsulozina	0.4mg
- Finasteride	5mg
- Biguanide + metformina	

Esame obiettivo: facies amimica, ipertono, rigidità ai 4 arti, troclea, ROT ridotti ai 4 arti, Romberg positivo, tremore fine a riposo, marcia parkinsoniana

Assessment d'ingresso:

MMSE 17/30 GDS 2/15

NPI 46/144 (allucinazioni, agitazione, depressione, apatia, ansia, insonnia)

Scala Tinetti 16/28 Barthel index 41/100

Decorso clinico:

- riscontro all'ingresso di IVU, iniziato trimetoprim-sulfametoxazolo
- risoluzione disturbi comportamentali; sostituito **donepezil con rivastigmina**
- 3 episodi lipotimici per ipotensione ortostatica (autolimitantesi)
- miglioramento deambulazione e sintomi extrapiramidali con aumento L-Dopa

Successfully switching acetylcholinesterase inhibitor therapy in probable Lewy body dementia.

(Alwahhabi, J Psychopharmacol 2005)

Assessment di dimissione:

MMSE 15/30

NPI 0/144

Scala Tinetti 19/28 Barthel index 64/100

Terapia di dimissione:

- L-Dopa 250mg x 3
- Rivastigmina 3mg x 2
- Quetiapina 25mg
- Zolpidem 10mg
- ASA 100mg
- Digossina 0.125mg
- Tamsulozina 0.4mg
- Finasteride 5mg
- Biguanide

Sintesi 2° caso clinico

- Pattern neuropsicologico
- Fluttuazione funzioni cognitive
- Prescrizione AChE-i

3° caso clinico

C.C. 69 anni, M

Coniugato, 5 anni di scolarità, marmista.

Trasferito in IDRA da RSA senza nucleo Alzheimer (residente da 2 mesi), per disturbi comportamentali, trattati con risperidone e promazina, con conseguente sedazione e severa instabilità posturale.

Anamnesi psicogeriatrica:

Fino a 10 mesi prima del ricovero in IDRA, collaborava con il figlio nel laboratorio di marmista e guidava l'automobile, in assenza di deficit cognitivi. A seguito di gastroenterite, delirium con alterazioni ritmo sonno-veglia (15-20 gg).

Nei 2 mesi successivi, durante la vacanza estiva, la moglie riscontra difficoltà nella deambulazione con marcia a piccoli passi e un "cambiamento nel modo di fare e ragionare" del marito. Compaiono disturbi di comportamento: allucinazioni visive notturne (gatti) e irritabilità. Tornato al domicilio, per 1 settimana vede e parla con una bambina, seminando per la casa il cibo per alimentarla. Inizia aloperidolo e delorazepam con minimo beneficio. Sia dal punto di vista cognitivo sia della sintomatologia extrapiramidale, la moglie riferisce evidenti fluttuazioni.

2 mesi dopo, per aggressività fisica, agitazione e wandering viene istituzionalizzato.

Anamnesi patologica remota:

- Silicosi; pleuriti recidivanti; recente polmonite destra
- Colecistectomia per litiasi (’58)
- Cardiopatia ischemica cronica
- Ipoacusia severa bilaterale

Recenti indagini diagnostiche:

TC encefalo: non evidenti alterazioni tomodensitometriche a focolaio sotto-sovratentoriali.

RMN encefalo: non evidenti lesioni focali in fossa cranica posteriore. A livello sovratentoriale alcune minute lacune ischemiche fronto-parietali bilaterali. Discretamente ampliate le dimensioni del sistema ventricolare. Simmetrici e consone con l’età le dimensioni degli spazi liquorali periencefalici.

RX torace: addensamento perilare destro e opacamento seno costo-frenico omolaterale da probabile versamento pleurico.

Terapia in atto in RSA:

- **Promazina**	40mg
- Risperidone	4mg
- Clonidina	1mg
- Nitrato transdermico	10mg (ore 8-20)
- Amiloride+idroclortiazide	5+50mg
- Aminofillina	200mg
- Pergolide	0.25mg (monosomministrazione!)

IDRA

Esame obiettivo:

Torace ipoespansibile, iperfonesi plessica, MV diffusamente ridotto.

EO neurologico: limitato per confabulazione e deficit attentivo; ipertono ai 4 arti. Cammina in modo cautelato con appoggio o aiuto umano per instabilità posturale, atteggiamento captocormico, arti inferiori in flessione, passi strisciati e assente pendolarismo arti superiori.

ECG d'ingresso:

Bradicardia sinusale, 50bpm. Extrasistoli ventricolari isolate monomorfe. iPQ 180ms. Asse elettrico +30°. Normale progressione onda R nelle precordiali. Allungamento QTc. Non alterazioni della ripolarizzazione.

...traditional neuroleptic agents can provoke severe neuroleptic reactions in up to 50% of DLB patients with an increase in mortality of 2 or 3 times.

New atypical antipsychotic drugs used at low dose are safer in this regard, but sensitivity reactions have been documented.

*(*McKeith, *Lancet Neurol 2004)*

Terapia in atto in RSA:

- Risperidone	4mg
- Promazina	40mg
- Clonidina	1mg
- Nitrato transdermico	10mg (ore 8-20)
- Amiloride+idroclortiazide	5+50mg
- Aminofillina	200mg
- Pergolide	0.25mg (monosomministrazione!)

IDRA

Esame obiettivo:

Torace ipoespansibile, iperfonesi plessica, MV diffusamente ridotto.

EO neurologico: limitato per confabulazione e deficit attentivo; ipertono ai 4 arti. Cammina in modo cautelato con appoggio o aiuto umano per instabilità posturale, atteggiamento captocormico, arti inferiori in flessione, passi strisciati e assente pendolarismo arti superiori.

ECG d'ingresso:

Bradicardia sinusale, 50bpm. Extrasistoli ventricolari isolate monomorfe. iPQ 180ms. Asse elettrico +30°. Normale progressione onda R nelle precordiali. Allungamento QTc. Non alterazioni della ripolarizzazione.

Assessment d'ingresso:

MMSE n.v.

NPI 26/144 (deliri, allucinazioni, agitazione, irritabilità, insonnia)

Scala di Tinetti 11/28 Barthel index 0/100

Diagnosi d'ingresso:

- Decadimento cognitivo in corso di definizione diagnostica, associato a sindrome extrapiramidale (jatrogena?) e disturbi comportamentali (deliri, allucinazioni, agitazione, irritabilità, insonnia)
- BPCO, silicosi; recente polmonite destra con versamento pleurico e insufficienza respiratoria acuta
- Cardiopatia ischemica cronica
- Severa ipoacusia bilaterale

Obiettivi diagnostico-terapeutici:

- Definizione diagnostica del decadimento cognitivo
- Trattamento disturbi comportamentali
- Controllo funzione respiratoria e cardiovascolare
- Riabilitazione motoria (?)

Decorso clinico IDRA:

- nel corso dei primi 3 gg progressiva

sospensione di promazina, risperidone e teofillina;

inizio zolpidem, cabergolina, aereosol con steroide+broncodilatatore

- durante i primi 15 gg, persistente alterazione ritmo sonno-veglia (durante la notte affaccendato, delirante e confabulante, mima la propria attività lavorativa). Si associano progressivamente trazodone (fino a 150mg) e lorazepam 1mg

- progressivo miglioramento funzionale-motorio: cammina da solo con sicurezza, assente ipertono, inizia a parlare in modo più comprensibile (riferendosi al lavoro di marmista, ma ricordando anche fatti avvenuti nei giorni precedenti)

Decorso clinico IDRA:

- bradicardia (30-40bpm), interrotto da extrasistoli ventricolari (consulenza cardiologica non indicazione a PM). Richiesto ECG Holter. In 17° giornata bradicardia sintomatica (lipotimia).

> ECG Holter: bradicardia sinusale con FC media 44bpm. Durante le ore diurne alcuni brevi tratti di verosimile ritmo giunzionale di scappamento (max ritardo RR 2.5sec alle ore 10). 105 extrasistoli V polimorfe (1 morfologia prevalente) con 1 tripletta e 1 coppia monomorfa. Rara extrasistolia SV isolata. Conduzione AV nella norma. Alterazioni non significative tratto ST.

- trasferito per **impianto PM** a permanenza per **bradicardia severa sintomatica**
- al ritorno in reparto, per insonnia persistente, si associa clonazepam 0.2mg con beneficio
- dopo 38 gg trasferito in RSA

Carotid sinus syndrome is common in dementia with Lewy bodies and correlates with deep white matter lesions

(Kenny, *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004*)

- Ipersensibilità seno carotideo (SC)= risposta abnorme FC e PA (bradicardia e ipotensione) alla stimolazione SC
- Sindrome SC = ipersensibilità SC associata a sincope / caduta

- Pazienti con DLB sono più a rischio di ipersensibilità SC e, in particolare, hanno bradicardia e ipotensione più marcata al massaggio SC rispetto ad AD e soggetti sani
- Cadute e sincope secondarie a bradiaritmia da ipersensibilità del SC possono essere trattate con successo con PM

Diagnosi di dimissione:

- Demenza a corpi di Lewy associata a malattia cerebrovascolare, complicata da disturbi comportamentali (insonnia severa, deliri, allucinazioni visive, affaccendamento)

- Disturbo dell'equilibrio e della marcia per parkinsonismo e sedazione farmacologica (2/'04)

- Cardiopatia ischemica cronica

- Impianto PM per bradicardia severa sintomatica intercorrente

- Broncopneumopatia cronica ostruttiva e silicosi (riacutizzazione intercorrente, recente insufficienza respiratoria acuta)

Assessment di dimissione:

MMSE 2/30 (severa ipoacusia e confabulazione)

NPI 17/144 (insonnia, wandering, agitazione, deliri)

Scala Tinetti 16/28 Barthel index 37/100

Terapia di dimissione:

- Trazodone 75mg x 2
- Lorazepam 1mg
- Clonazepam 0.2mg
- Cabergolina 1mg
- ASA 100mg
- Amiloride+idroclortiazide 5+50mg
- Nitrato trandermico 10mg (ore 8-20)
- Beclometasone+ipratroprio bromuro (aereosol 2 volte al dì)

Sintesi 3° caso clinico

- Ipersensibilità neurolettici
- Disturbi sonno REM
- Bradicardia

Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older

T Rahkonen, U Eloniemi-Sulkava, S Rissanen, A Vatanen, P Viramo, R Sulkava

See Editorial Commentary, p 697–698

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;**74**:720–724

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to: Dr Terhi Rahkonen, Division of Geriatrics, Department of Public Health and General Practice, University of Kuopio, PO Box 1627, 70211 Kuopio, Finland; terhi.rahkonen@uku.fi

Received 19 August 2002
In revised form 14 January 2003
Accepted 15 January 2003

Objective: To estimate the prevalence of dementia with Lewy bodies (DLB) according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older.

Methods: The "Kuopio 75+ study" is a population based health survey focused on the clinical epidemiology of dementia and functional capacity among elderly subjects aged 75 years or older. On 1 January 1998, a random sample of 700 subjects was drawn from a total population born before 1 January 1923, living in the city of Kuopio, northeast Finland (n = 4518). The study subjects underwent a structured interview and clinical examination.

Results: 601 elderly subjects (86% of the random sample) were examined. A dementia disorder was diagnosed in 137—a prevalence of 22.8% (95% confidence interval 19.4% to 26.2%). The prevalence of DLB was 5.0% (3.2% to 6.7%), comprising 22% of all demented subjects. Probable DLB was diagnosed in 20 subjects (3.3% (1.9% to 4.8%)), and possible DLB in 10 (1.7% (0.6% to 2.7%)). The prevalence of Alzheimer's disease was 10.6% (47% of all demented subjects), of vascular dementia, 5.3% (23%), and of other types of dementing disorders, 1.8% (8%).

Conclusions: In a general population aged 75 years and older, the prevalence of a disorder fulfilling the diagnostic criteria of DLB is half that of Alzheimer's disease and the same as for vascular dementia.

Malattia a corpi di Lewy	Parkinson demenza
- comparsa contemporanea di demenza e parkinsonismo (a meno di 1 anno uno dall'altro)	- disturbi del movimento *in primis*, manifestazioni di demenza almeno dopo 1 anno
- allucinazioni visive 40%	- allucinazioni visive 45%
- allucinazioni visive da L-Dopa 64%	- allucinazioni visive da L-Dopa 69%
- parkinsonismo 60%	- parkinsonismo 100%
- ipersensibilità ai neurolettici	- ipersensibilità ai neurolettici
- risposta ad AChE-inibitori	- risposta ad AChE-inibitori

(*Ann Long Term Care: Clin Care Aging, 2005*)

Malattia a corpi di Lewy	Parkinson demenza
- comparsa contemporanea di demenza e parkinsonismo (a meno di 1 anno uno dall'altro)	- disturbi del movimento *in primis*, manifestazioni di demenza almeno dopo 1 anno
- allucinazioni visive 40%	- allucinazioni visive 45%
- allucinazioni visive da L-Dopa 64%	- allucinazioni visive da L-Dopa 69%
- parkinsonismo 60%	- parkinsonismo 100%
- ipersensibilità ai neurolettici	- ipersensibilità ai neurolettici
- risposta ad AChE-inibitori	- risposta ad AChE-inibitori

(*Ann Long Term Care: Clin Care Aging, 2005*)

Caratteristiche neuropatologiche

(*J Geriatr Psychiatry Neurol 2004*)

	LBD	PD
• Scarsa atrofia se confrontati con altre demenze (no atrofia sottocorticale)	x	x
• Lieve atrofia frontale e temporale mesiale	x	x
• Limitata perdita cellulare corticale (anche frontale)	x	x
• Alterazione struttura ippocampale minore rispetto AD	x	x
• Perdita neuroni ippocampali che innervano lobo frontale	x	
• Presenza di corpi di Lewy nel lobo temporale		
• Quantità di corpi di Lewy correla con severità demenza	x	> x
• Depositi di beta-amiloide, che correlano con severità demenza		x
	x	

Caratteristiche neurochimiche

(*J Geriatr Psychiatry Neurol 2004*)

	LBD	PD
• Perdita di cellule dopaminergiche nella sostanza nera >60%; correlazione con durata malattia	x	x
• Perdita di cellule dopaminergiche striatali	x	< x
• Aumento dei recettori D2 striatali		x
• Alterazioni sistema colinergico	x	x
– Riduzione marker colinergici nello striato	x	x
– Correlazione allucinazioni – deficit colinergici temporali	x	
– Riduzione marker colinergici nei nuclei talamici	x (se segni extra-piramidali)	x

Caratteristiche cognitive (*J Geriatr Psychiatry Neurol 2004*)

Table 1. Comparative Studies of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease (PD) and Dementia With Lewy Bodies (DLB)

	PD			DLB				
Study	*N*	*Age*	*Severity of Cognitive Impairment*[a]	*N*	*Age*	*Severity of Cognitive Impairment*[a]	*Cognitive Test*	*Finding*
Aarsland et al[66]	35	78	23.6[b] and 16.6	60	74	23.9[b] and 17.7	DRS	Similar but more executive imp in DLB; mild
Noe et al[67]	15	74	21.8[b]	16	73	19.3[b]	BSRT, BVRT, VF, BNT, selected tests from WAIS-R, DRS, BDAE, attention, RDT	No difference
Horimoto et al[68] (clinicopathologic study)	10	72[c]	5[b,c]	29	77[c]	9[c]	MMSE	No significant difference
Downes et al[69]	10	65	97[d]*	10	66	94[d]	WAIS-R, WMS-R, WRMT, VF, Stroop	More executive impairment in DLB
Gnanalingham et al[58]	15	73	24[b]*	16	76	13[b]	Digit span, VF, Clock draw Nelson Card Test, motor sequencing	Worse in DLB: attention, executive functions
Cahn-Weiner et al[70]	17	77	116*	20	74	112*	Clock draw[f]	Overall score similar; 1/9 subscores differed: more conceptual errors in DLB
Ballard et al[48]	48	74	20	50	77	16	CDR	No difference
Cormack et al[49]	36	79	19[b]	50	79	17[b]	Clock draw[g]	No difference

Note: DRS, Dementia Rating Scale; BSRT, Buschke Selective Reminding Test; BVRT, Benton Visual Retention Test; VF, Verbal Fluency Test; BNT, Boston Naming Test; WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale–Revised; BDAE, Boston Diagnostic Aphasia Examination; RDT, Rosen Drawing Test; MMSE, Mini Mental State Examination; WMS-R, Wechsler Memory Scale–Revised; WRMT, Warrington Recognition Memory Test; CDR, Cognitive Drug Research computerized battery (tests of simple, choice, and cognitive reaction times).

Sia LBD sia PD presentano deficit abilità visuospaziali, funzioni esecutive e attenzione,
con memoria parzialmente conservata rispetto ad AD.

Alterazione funzioni esecutive più marcata in LBD.

Caratteristiche neuropsichiatriche

(*J Geriatr Psychiatry Neurol 2004*)

- Deliri LBD > AD >> PD
- Allucinazioni LBD > PD > AD
- Disturbi sonno REM
  LBD = PD >> AD
- Depressione LBD = PD > AD
- Apatia
- Ansia

- Ipersensibilità a neurolettici
  LBD >>> PD

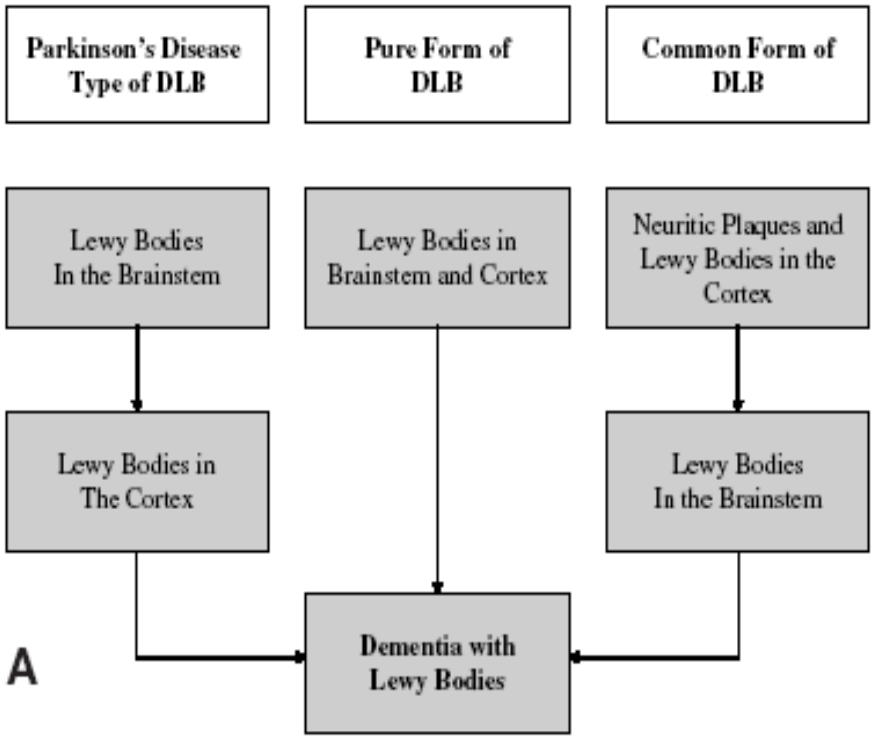
Caratteristiche motorie

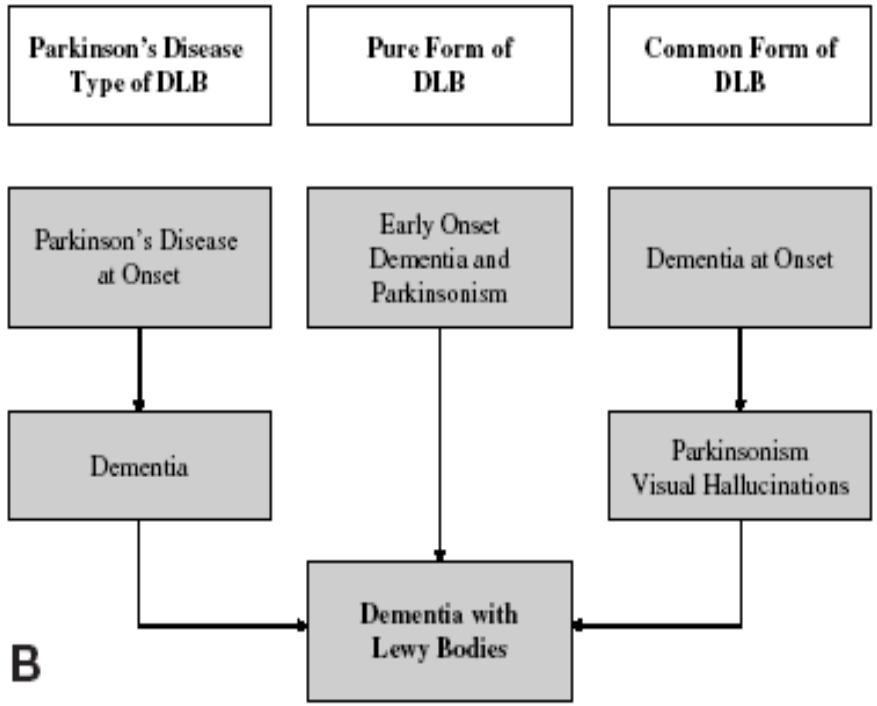
(*J Geriatr Psychiatry Neurol 2004*)

- Parkinsonismo: 100% pazienti con PD,
  25-60% pazienti con LBD
- Severità parkinsonismo LBD < PD
- LBD parkinsonismo simmetrico, > rigidità,
  < tremore a riposo
- Instabilità posturale e disturbi dell'equilibrio
  (non mediati da sistemi dopaminergici) LBD > PD

Dementia with Lewy bodies: molecular pathogenesis and implications for classification.

(Cummings, *J Geriatr Psychiatry Neurol 2004)*





...observations indicate that the presence of Lewy neurites and Lewy bodies in the cerebral cortex is responsible for the dementia of DLB and for the dementia of PD and that these 2 conditions are both forms of DLB.

Figure shows relationships between PD with dementia and pure and common forms (without and with associated Alzheimer's type pathology, respectively) of DLB.

Trattamento

Gestione a 4 step:

1. diagnosi accurata
2. identificazione sintomi target con paziente e caregiver (sindrome extrapiramidale, decadimento cognitivo, disturbi neuropsichiatrici, disautonomia)
3. interventi non farmacologici
4. interventi farmacologici

*(*McKeith, *Lancet Neurol 2004)*

L-Dopa

Efficacia su sintomi motori in DLB non comprovata, ma probabilmente inferiore a quella della malattia di Parkinson non complicata.

Consigliato uso L-Dopa in monoterapia al minor dosaggio accettabile ed efficace.

*(*McKeith, *Lancet Neurol 2004)*

AChE - inibitori

... cholinesterase inhibitors are more effective in DLB than in Alzheimer's disease

*(*McKeith, *Lancet Neurol 2004)*

... cholinesterase inhibitors can improve cognitive and behavioural symptoms in dementia in PD

*(*Emre, *Lancet Neurol 2003)*

4° caso clinico

D.D. 75 anni, M

Coniugato, 8 anni di scolarità, meccanico.

Trasferito in IDRA da una Neurologia per delirium ndd, verificatosi durante il ricovero avvenuto 33 gg prima per peggioramento di sindrome extrapiramidale e allucinazioni visive.

Anamnesi psicogeriatrica:

Da 3-4 anni comparsa di difficoltà nella deambulazione, con marcia a piccoli passi, rallentamento motorio e rigidità; per questo effettua visita neurologica, che pone diagnosi di *"Malattia di Parkinson"* acinetico-rigido e prescrive L-Dopa a lento rilascio, cui viene successivamente aggiunta L-Dopa a rilascio immediato.

La raccolta dei dati anamnestici riguardo lo stato cognitivo-comportamentale è limitata dalla scarsa consapevolezza e "ordine mentale" della moglie, principale caregiver, la quale riferisce i primi segni di deficit cognitivo (attentivi e linquaggio) a 6 mesi prima, con autonomia nelle ADL conservata. In realtà, il fratello del paziente descrive tale sintomatologia già da 1 anno.

Anamnesi patologica remota:

- Trauma cranico non commotivo per incidente stradale (’01)
- Plastica per ernia inguinale sinistra (’02)
- Lesione cuffia rotatori bilaterale
- Cardiopatia ischemica cronica

Recenti indagini diagnostiche:

Esami effettuati durante la degenza Neurologia, segnalati in questo modo nel cartellino di dimissione:

TC encefalo
RMN encefalo
EEG
Esame del liquor
ECO cardio
RX torace

} nella norma

Terapia in atto in Neurologia:

- L-Dopa	50mg x 4
- Quetiapina	25mg x 2
- ASA	100mg

Esame obiettivo:

Lesione decubito sacrale I grado. Torace ipoespansibile, MV ridotto base sx.

EO neurologico: facies amimica, ipertono, rigidità e ROT ridotti ai 4 arti, troclea. Stazione eretta e deambulazione impossibili.

Assessment d'ingresso:

MMSE n.v.

NPI 46/144 (deliri, agitazione, irritabilità, affaccendamento, insonnia, iporessia, apatia)

Scala Tinetti 0/28 Barthel index 0/100

Diagnosi d'ingresso:

- Recente stato confusionale acuto ipercinetico ndd in probabile demenza in corso di valutazione
- Sindrome da allettamento secondaria con lesione da decubito sacrale I grado
- Malattia di Parkinson acinetico-rigida
- Cardiopatia ischemica cronica

Decorso clinico IDRA:

- primi 6 gg, delirium di tipo misto con inversione del ritmo sonno-veglia
- per leucocitosi neutrofila e nel sospetto infezione vie respiratorie, inizia ciprofloxacina
- nel tentativo di controllare delirium e BPSD inizia rivastigmina 1.5mg x 2, associata dopo 1 giorno a domperidone per dispepsia; sospesa quetiapina, prosegue lorazepam 1mg in caso di insonnia
- 8° giornata, risoluzione delirium: vigile, mantiene con sicurezza controllo tronco e cammina con deambulatore ascellare. Risponde a domande autobiografiche, comunque confabulante e disorientato
- fluttuazione insonnia e stato cognitivo (vigile, ma sempre confabulante nelle risposte). Progressivo miglioramento motorio: cammina con singolo aiuto umano con marcia a piccoli passi e atteggiamento captocormico
- saltuarie allucinazioni visive, affaccendamento e agitazione diurni e insonnia, riprende quetiapina 25+25+100mg
- episodio isolato di bradicardia sintomatica ndd (42bpm, capogiri e senso di peso precordiale; elettroliti ed enzimi cardiaci negativi)
- rimane in IDRA fino alla 43° gg, dimesso al domicilio

Diagnosi di dimissione:

- Parkinson Demenza di grado severo, complicata da disturbi comportamentali (allucinazioni visive, affaccendamento, agitazione e insonnia)
- Recente delirium ndd, sindrome da allettamento secondaria con lesione da decubito sacrale I grado
- Disturbo dell'equilibrio e della marcia secondario
- Polmonite intercorrente
- Cardiopatia ischemica cronica

Assessment di dimissione:

MMSE 3/30

NPI 9/144 (allucinazioni, agitazione, ansia, insonnia)

Scala Tinetti 6/28 Barthel index 24/100

Terapia di dimissione:

- L-Dopa	375 + 375 + 250 mg
- Quetiapina	25 + 25 + 100mg
- Rivastigmina	1.5 + 1.5mg
- ASA	100mg

Follow-up:

- dopo 1 settimana, la moglie riferisce telefonicamente eccessiva sedazione con instabilità posturale, non insonnia. Si suggerisce sospensione quetiapina

- dopo 5 mesi, visita ambulatoriale
  - congruo nell'eloquio e nelle risposte
  - MMSE 10/30; Clock drawing 1/10 (conservato orientamento, comprensione di comando orale, denominazione; si evidenziano perseverazioni)
  - rarissimi deliri e allucinazioni visive
  - Barthel index 87/100 (collabora nelle faccende domestiche!)
  - Scala Tinetti 25/28 (non sintomi extrapiramidali)

Terapia in atto al domicilio:

- L-Dopa	375 + 375 + 250 mg
- Rivastigmina	1.5 + 1.5mg
- ASA	100mg

Sintesi 4° caso clinico

- Efficacia L-Dopa e AChE-i
- Utilizzo atipici in fase acuta
- Delirium

Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled international study.

(McKeith, *Lancet 2000*)

Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease.

(Emre, *N Engl J Med 2004*)

Role of Cholinesterase Inhibitors in Parkinson's Disease and Dementia With Lewy Bodies

*(*Aarsland*, J Geriatr Psychiatry Neurol 2004)*

Alterazioni colinergiche in DLB e PD:

- perdita di neuroni colinergici nelle aree sottocorticali (nuclei basali del Meynert)
- riduzione della colina-acetiltransferasi nei lobi temporali correla con severità del deficit cognitivo
- riduzione neuroni colinergici peduncolopontini che proiettano al talamo correlano con disturbi del sonno REM in PD
- riduzione della colina-acetiltransferasi nei lobi temporali correla con allucinazioni in DLB
- deficit colinergici pre-sinaptici correlano a deliri in DLB

If pharmacological interventions are required for the treatment of cognitive and neuropsychiatric symptoms in PDD/DLB, current evidence suggests that ChEIs may be the agents of first choice.

...when withdrawn from the drug, deterioration was particularly pronounced in PD patients, suggesting that DLB and PD patients, who benefit from ChEIs, will benefit from long-term treatment and that treatment discontinuation may have detrimental effects.

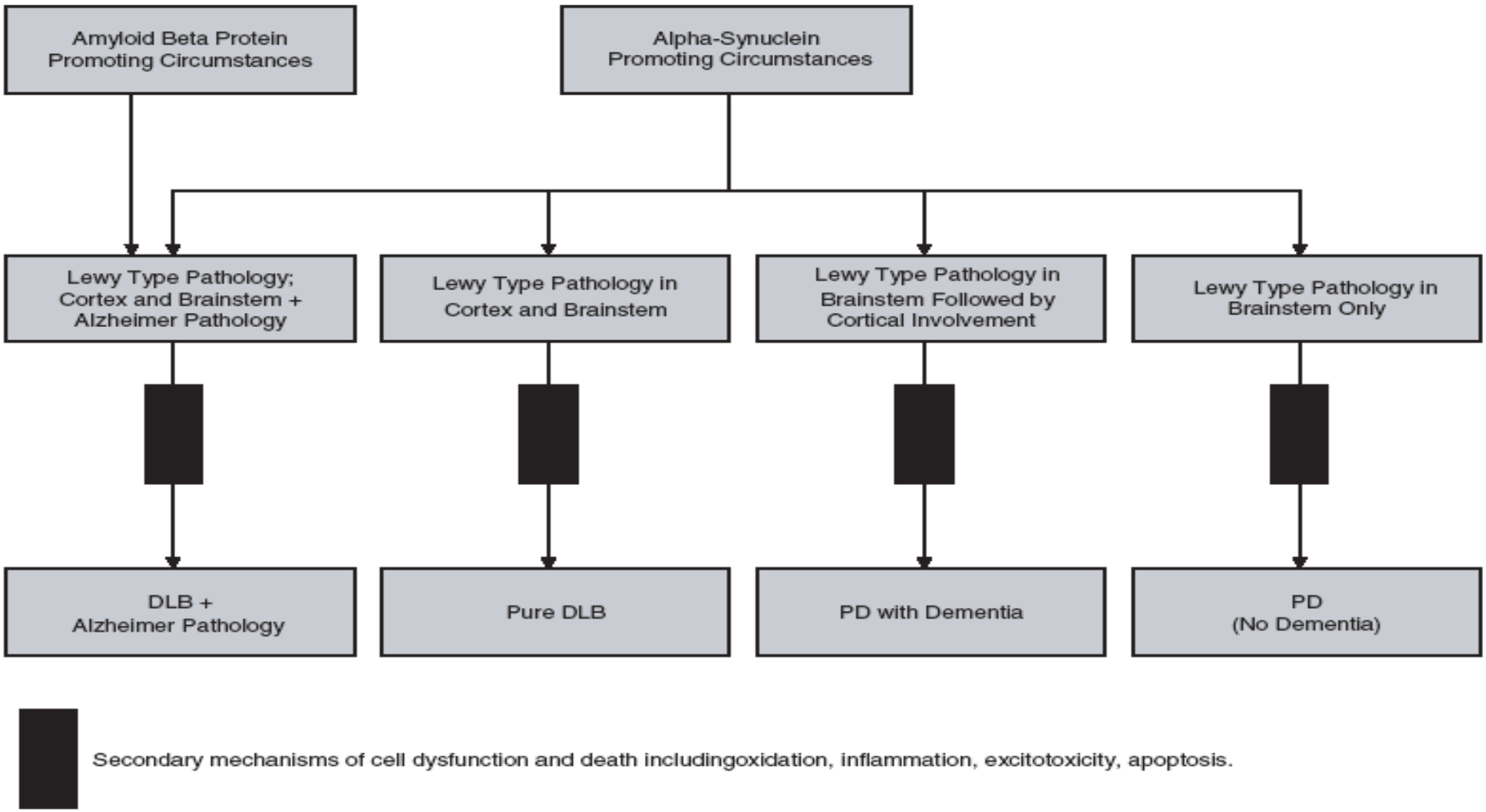
*(*Aarsland*, J Geriatr Psychiatry Neurol 2004)*

Adverse events = nausea, vomiting

tremor (without impairment of motor subtest of the UPDRS nor withdrawal from the studies)

*(*Emre*, N Eng J Med 2004;* *B*oeve*, Lancet Neurology 2005)*

Conclusioni: *nell'era della neurologia biomolecolare...*



... *l'anamnesi* ***("1-year rule")*** *rimane il principale strumento per la diagnosi differenziale tra LBD e PD*