Gruppo di Ricerca Geriatrica

Journal Club

27 luglio 2007

LE DEMENZE: INQUADRAMENTO NOSOGRAFICO

Alessandra Marrè

CASO CLINICO

La paziente (XX) di anni 65 giunge alla nostra osservazione in data 16/4/2007 proveniente dal domicilio; da circa 3 settimane vive con la figlia .

Anamnesi fisiologica

- Nata a termine, sviluppo psico -fisico nella norma
- Destrimane, scolarità 3 ° elementare
- Nubile, ha una figlia
- Ha sempre lavorato come COLF
- Non beve vino, non ha mai fumato
- Non è seguita dai Servizi Sociali
- Alvo diarroico (4 -5 scariche/die)
- Attività fisica: nessuna

Anamnesi Familiare:

- Madre K mammario

Anamnesi Patologica Remota

- Surrenalectomia sx per adenoma con ipercorticosurrenalismo a 20 aa
- Nel '92 intervento di diversione bilio -pancreatica c/o Ospedale di Voghera
- Nel '94 intervento di artroprotesi anca sx per coxartrosi
- Paziente con disturbo dell'equilibrio da almeno 10 anni.
- Circa 6 anni fa episodio depressivo con ricovero per T.S. Dimessa dalla Psichiatria migliorata, terapia con Fluoxetina e Lorazepam.
- Nel Novembre 2006 ricovero in Cardiologia (OM) per "sincope non cardiogena, vasculopatia TSA, sindrome ansioso -depressiva"
- Nell'ultimo anno 4 -5 cadute (SENZA PERDITA DI COSCIENZA)

CASO CLINICO

Anamnesi Patologica Prossima

Nel Marzo, dopo un'altro episodio di caduta esegue visita neurologica, in occasione della quale vengono consigliati RMN encefalo e EEG; modificata terapia (sospesa Fluoxetina, inizia Citalopram). Tre giorni dopo episodio di disorientamento acuto di breve durata

Esami eseguiti prima del ricovero

Eco Doppler TSA (novembre 2006): placca calcifica ACC dx, non stenosi significativa. A sx stenosi non critica ACI.

Esami ('96): Hb 10.4, MCV 81.5, ferritina 6 (vn>20)

Esami (2003): Hb 10.2, MCV 87.8, ferritina 10, albumina 3.49 g/dl, ac folici 1.5 (vn >2.3), B12 382 (vn>200)

Terapia domiciliare

- Elopram (Citalopram) 10 gocce
- ASA 1 cp
- Cacit 1000 (Calcio) 1 cp
- Supradyn (multivitaminico) 1 cp
- Difosfonal (Clodronato) 1 fl IM/sett
- Lorazepam 1 mg 1 cp

Esame obiettivo all'ingresso:

Cute-mucose: Cute pallida, normotrofica, anelastica. Mucose normoirrorate.

Cuore: toni validi, ritmici, normofrequenti; pause libere

Torace: FVT normotrasmesso. SPC su tutto l'ambito. MV fisiologico.

Addome: globoso meteorico, trattabile, non dolente né dolorabile Fegato 3 cm sotto l'arco costale Peristalsi presente

Apparato locomotore: Non segni di flogosi articolare e buona la mobilità

Esame obiettivo neurologico Pz vigile, poco orientata, ansiosa, con parola scandita, parafasie e anomie, "esplosioni vocali". Non deficit di forza Tono muscolare nella norma. ROT vivaci e simmetrici. RCP in flessione bilat In statica lieve lateropulsione sx, andatura con zopia sx Romberg +. Prove di coordinazione segmentaria: lieve dismetria bilaterale.

Epicrisi:
Pz di 64 aa, proveniente dal domicilio. Dacirca un mese vive con la figlia E' affetta da:

- Disturbo dell'equilibrio e della deambulazione di NDD
- Esiti di diversione bilio-pancreatica per obesità ('92) con diarrea cronica
- Disturbo depressivo (?)
- Ateromasia carotidea
- Esiti di artroprotesi anca sx per coxartrosi ('94)

Da almeno 10 anni ha iniziato a cadere: a volte sembrava accidentale, a volte bici, spesso appariva come distrazione. Iniziale frequenza 1 ogni 2 mesi, poi p spesso. Dopo l'intervento all'anca non modificazioni nella frequenza delle cadute Circa 4 anni fa la figlia le ha impedito di andare in bici. Nell'ultimo anno 4-5 cadute, probabilmente non accidentali, senza PdC. La figlia riferisce che la madre ha sempre avuto una voce alta; da circa 2-3 anni vi sono questi aumenti improvvisi nel tono che venivano interpretati come sintomi ansiosi. Dopo che la figlia è andata a vivere da sola (poco più di 2 anni) ha notato un calo nelle relazioni sociali, apatia; appariva più scontrosa, facilmente irritabile, con frequenti crisi di pianto e MOLTO distratta. La spesa di casa è sempre stata fatta insieme alla figlia, anche perchè paziente non ha mai avuto la patente; dall'estate 2006 però usciva di casa da so solo 1-2 volte a settimana per comprare il pane. Nell'ultimo anno poi è apparsa più evidente la distrazione, e la paziente non svolgeva più alcune attività usua (cambiare la lettiera al gatto, non era più capace di stendere il bucato). Nel Novembre 2006 ricovero in Medicina per caduta con trauma cranico e probabile amnesia antero-retrograda; il 2° giorno di degenza descritto uno stato confusiona acuto ipercinetico. Da allora la figlia è stata molto più presente, ha iniziato somministrare i farmaci e a gestire il denaro. I pasti ha continuato a preparare fino a Marzo u.s. Dopo l'ultima caduta (Marzo) esegue visita neurologica: riscontrato decadimento cognitivo, prescritti RMN e EEG e modificata la terapia (da Fluoxetina 10 mg/die a Citalopram 10→20 mg/die; da Lorazepam 1+1+2.5 mg a 1 mg alla sera). 3-4 giorni dopo episodio di disorientamento acuto dopo il quale va a vive con la figlia. MNA = 8+9

D] MALNUTRIZIONE

OD] DEFICIT B12-FOLATI? SINDROME CEREBELLARE? RECENTE DELIRIUM IATROGENO?

CASO CLINICO

Terapia all'ingresso

- Elopram (Citalopram) 10 gocce (a scalare)
- Supradyn (multivitaminico) 2 cp
- Lorazepam 1 mg 1 cp

VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE

		ingresso
M.M.S.E.	*Cognitività*	17/30
BARTHEL INDEX (premorboso)	*Stato funzionale*	88/100
BARTHEL INDEX (ingresso)	*Stato funzionale*	88/100
IADL (n funzioni perse):	*Stato funzionale*	6/8
TINETTI:	*Stato funzionale*	12+7/28
Geriatric Depression Scale	*Tono dell'umore*	9/15
MNA	*Stato nutrizionale*	8+9
BMI	*Stato nutrizionale*	23.7 (PC 57.5 Kg)

ECG : RS – FC 70/min – PQ 0.18" – alcuni BESV – RV nei limiti

® esami di routine + B12 e folati

CASO CLINICO

Valutazione neuropsicologica (17/5/2007)

Test	PUNTEGGIO GREZZO	PUNTEGGIO STANDARDIZZATO, PERCENTILE	ESITO
Mini Mental St Examination *	17/30		
Orientamento temporale	3/5		
Orientamento spaziale	4/5		
Test dei Gettoni @	27/36		Deficit
Digit span forward ++	3		Deficit
Digit span backward ++	0		Grave deficit
Fluenza verbale fonetica #	2	z=-2.5	Grave deficit
Boston Naming Test xx	16/30	5° percentile	Ai limiti della norma
Test del racconto +	1.1/16	z=-2.9	Grave deficit
Matrici attentive +	16/60	z=-3.8	Grave deficit
Disegno dell'orologio §§	6/6		Grave deficit
Copia dell'orologio	5/6		Grave deficit
Prassia ideomotoria +	20/20	z=0.3	Nella norma
Prassia costruttiva +	7/14	z=-3.8	Grave deficit
Stime cognitive °	1/5	<5° percentile	Deficit
Astrazione °	0/6	<5° percentile	Deficit

Conclusioni

All'esame neuropsicologico si rileva declino cognitivo di grado moderato caratterizzato da grave deficit di attenzione (selettiva, sostenuta, facile distraibilità deficit delle funzioni esecutive, grave deficit di memoria episodica verbale, deficit di lettura e di produzione verbale, deficit di critica e giudizio e grave aprassia costruttiva.

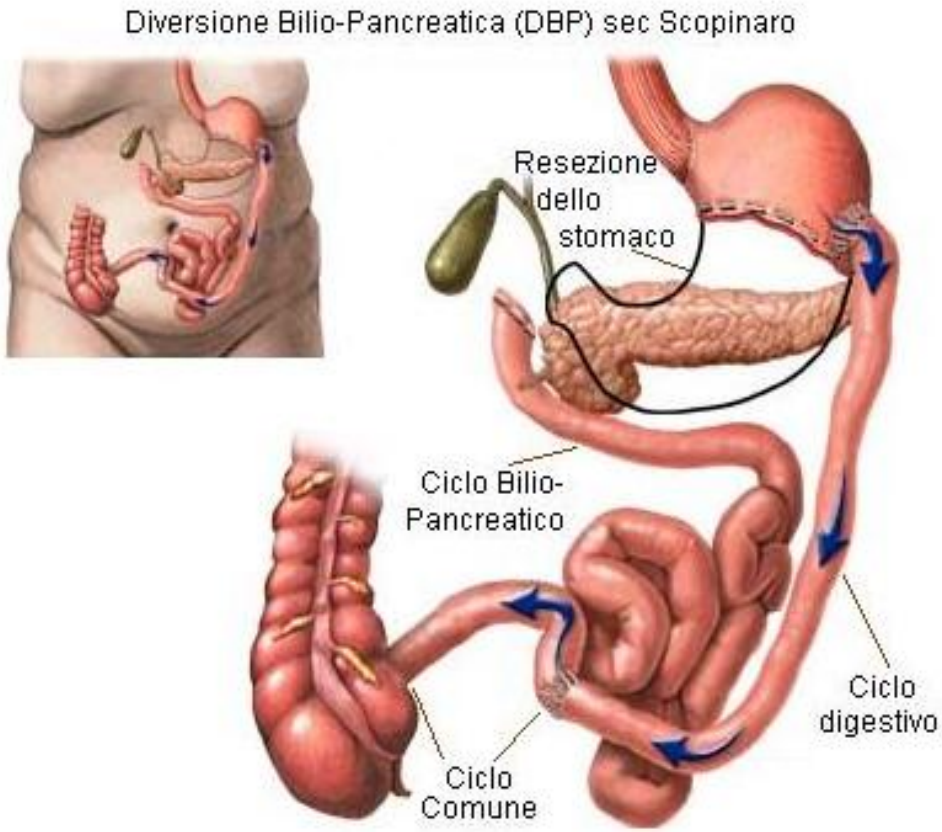
Il tono dell'umore gravemente depresso e la paziente è parzialmente consapevole dei propri deficit cognitivi.

ESAMI EMATOCHIMICI

Esame	Ingresso	Controllo	Dimissione		Valori normali
GB	8.2	7.5		10^3/ul	4.00-9.00
GR	3.2	3.6		10^6/ul	4.00-5.50
Ht	34.4	37.5		%	38.0-50.0
Hb	11.6	12.3		g/dl	11.5-14.5
MCV	106.5	102.2		Fl	80.0-95.0
PLT	202	173		10^3/ul	150-400
Neutrofili	69.7	63.2		% * 10^3/ul	40.0-75.0
Linfociti	21.4	27.6		% * 10^3/ul	0.80-4.00
Monociti	6.9	6.8		% * 10^3/ul	0.0-12.0
Eosinofili	1.5	1.9		% * 10^3/ul	0.0-2.5
Basofili	0.5	0.5		% * 10^3/ul	0.0-0.54
VES	16			mm/1° ora	0-20
PCR	0.3			mg/dl	0.0-1.0
Azotemia	31			mg/dl	10-50
Creatinina	0.5			mg/dl	0.5-1.2
Ac. Urico	1.6			mg/dl	1.5-7.0
Na	142			Mmol/L	136-146
K	3.2			Mmol/L	3.5-5.10
Cl	101			Mmol/L	98-108
Glicemia	78			mg/dl	60-110
Colesterolo tot	70			mg/dl	120-200
GOT	19			U/L	0-40
GPT	42			U/L	0-40
Fosfatasi alc	239			U/L	90-270
γGT	16			UI/L	5-30
Bilirubina tot	0.6			mg/dl	0-1.2
PT (INR)	1.1				0.9-1.1
proteine tot	5.6			g/dl	6.2-8.2
albumina	55.8/3.1			%	55.1-66.1
α1	3.2			%	1.7-3.3
α2	10.7			%	8.2-13-0
β	13.6			%	9.5-15-0
γ	16.7			%	10.3-18.3
TSH	2.45			MicroUI/ml	0.35-4.94
Vit. B12	456			Pg/ml	200-910
Folati	0.1			Ng/ml	>2.5
es. urine	Neg				

DIVERSIONE BILIO-PANCREATICA

La Diversione Bilio-Pancreatica introdotta da Scopinaro nel 1979 con diverse varianti è un intervento di tipo malassorbitivo, prevede una parte "gastrorestrittiva" ottenuta con gastrosezione ed una parte "diversiva" bilio-pancreatica volta a creare un malassorbimento selettivo per i grassi. Il cibo ingerito passa direttamente dallo stomaco al piccolo intestino. La bile e i succhi pancreatici, responsabili dell'assorbimento lipidico, vengono deviati dal ciclo digestivo e riversati solo nel tratto terminale dell'ileo dove avviene la digestione e l'assorbimento dei grassi e delle proteine.



PROBLEMI APERTI

- Si tratta di una demenza secondaria?
- Da deficit di folati o da malnutrizione “generale”?
- E' reversibile??

DSM-IV CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF DEMENTIA OF THE ALZHEIMER'S TYPE

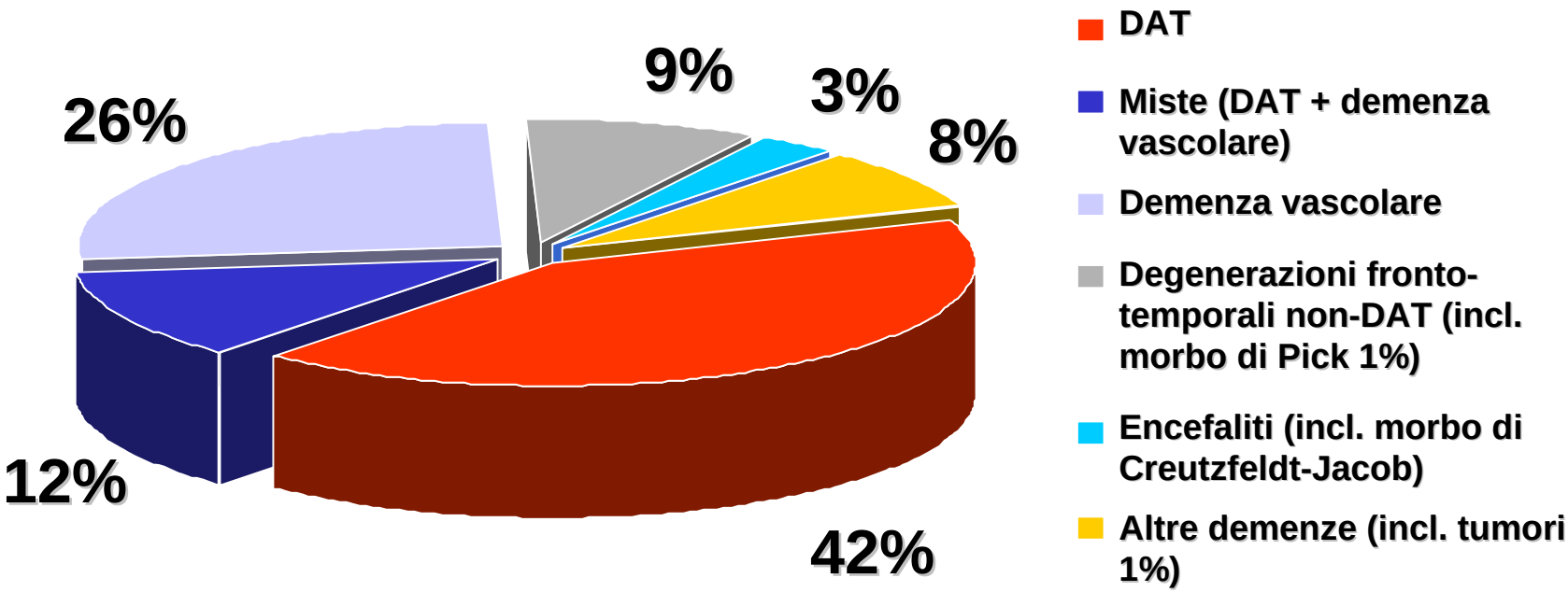
- The development of multiple cognitive deficits manifested by both memory impairment (impaired ability to learn new information or to recall previously learned information) (A1) and one (or more) of the following cognitive disturbances among aphasia, apraxia, agnosia, executive functioning (A2).
- The cognitive deficits in Criteria A1 and A2 each cause significant impairment in social or occupational functioning and represent a significant decline from a previous level of functioning.
- The course is characterized by gradual onset and continuing cognitive decline.
- The cognitive deficits in Criteria A1 and A2 are not due to any of other central nerves system, systemic or substance-induced conditions.
- The deficits do not occur exclusively during the course of a delirium.
- The disturbance is not better accounted for by another Axis I disorder (e.g. Major Depressive Disorder, Schizophrenia).

Frequenza delle varie forme di demenza

Demenza di Alzheimer	50-60%
Demenza vascolare	10-20%
Demenza a corpi di Lewy	7-25%
Malattia di Pick e FTD	2-9%
Altre forme di demenza	5-15%
Demenze reversibili	5-20%

Cause di demenza organica
Diagnosi neuropatologica in 400 pazienti

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



McKeith et al, Neurology 1996; 47: 1113-24

DEMENZE DEGENERATIVE O PRIMARIE

1) demenza di Alzheimer
2) demenze fronto-temporali e malattia di Pick
3) demenza a corpi di Lewy
4) Parkinson-demenza
5) idrocefalo normoteso
6) corea di Huntington
7) paralisi sopranucleare progressiva
8) degenerazione cortico-basale

DEMENZE SECONDARIE

A) Demenza vascolare ischemica

B) Disturbi endocrini e metabolici

1) ipo- ed ipertiroidismo

2) ipo- ed iperparatiroidismo (ipo- ed ipercalcemia)

3) malattie dell'asse ipofisi-surrene (ipopituitarismo, sindrome di Cushing, morbo di Addison)

4) encefalopatia porto-sistemica in corso di epatopatia

5) insufficienza renale cronica

6) ipoglicemia

7) disidratazione

C) Malattie metaboliche ereditarie

D) Malattie infettive ed infiammatorie del SNC

1) meningiti ed encefaliti (batterica, neurosifilide, micotica, virale)

2) sclerosi multipla e malattie demielinizzanti

3) connettiviti

4) malattia di Creutzfeld-Jakob

5) AIDS dementia complex

E) Stati carenziali

1) carenza di tiamina (sindrome di Korsakoff)

2) carenza di vitamina B12 e folati

3) malnutrizione generale

F) Sostanze tossiche

1) alcool

2) metalli pesanti

3) farmaci

4) composti organici

G) Processi espansivi intracranici

H) Miscellanea (traumi, sd paraneoplastiche, mal CV o respiratorie)

THE DECREASING PREVALENCE OF REVERSIBLE DEMENTIAS. AN UPDATED META-ANALYSIS A.M. Clarfield *Arch Intern Med.* 2003;163:2219-2229.

- By presenting these findings, I in no way suggest that the search for reversibility should be completely abandoned; rather the clinician should understand the slim odds involved in the quest and the potential iatrogenic damage of an overzealous approach.
- Even when complete reversibility is not reached, a significant improvement in function can occasionally occur after treating the underlying disease.
- Neither do the present findings suggest that we ignore the comorbidities that affect so many people with dementia, only that the diagnosis of such accompanying disease not be confused with a quest for dementia reversibility.
- Clearly all patients who complain of and/or experience any significant sign or symptom should be appropriately assessed and treated, regardless of whether the comorbid condition affects dementia reversibility.
- As well, identifying a problem and halting decline, even slightly, with appropriate treatment is always welcome.
- The patient with cognitive decline should receive a comprehensive assessment when first presenting and at any time thereafter, whenever there is an acute or subacute change in status.

CRITERI CLINICI (NINCDS-ADRDA) PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA DI ALZHEIMER (McKhann G. et al, Neurology 1984;34:939-44)

Malattia di Alzheimer probabile:

- demenza stabilita dall'esame clinico e documentata da MMSE, dalla Blessed Dementia Scale o da esami simili, e con la conferma di test neuropsicologici.
- deficit di 2 o più aree cognitive.
- peggioramento progressivo della memoria e di altre funzioni cognitive.
- assenza di disturbi di coscienza.
- esordio tra i 40 e i 90 anni, più spesso dopo i 65.
- assenza di patologie sistemiche o di altre malattie cerebrali responsabili di deficit cognitivi e mnesici di tipo progressivo.

La diagnosi di AD probabile è supportata da:

- deterioramento progressivo di funzioni cognitive specifiche quali il linguaggio (afasia), la gestualità (aprassia), la percezione (agnosia).
- compromissione delle attività quotidiane ed alterate caratteristiche di comportamento.
- familiarità positiva per analoghi disturbi, soprattutto se confermati neuropatologicamente.
- ***conferme strumentali di: normalità dei reperti liquorali standard, EEG normale o aspecifico, come aumento dell'attività lenta, atrofia cerebrale alla TAC con progressione documentata dopo ripetute osservazioni.***

Altre caratteristiche cliniche compatibili con la diagnosi di AD probabile, dopo aver escluso altre cause di demenza:

- plateau nella progressione della malattia
- sintomi associati quali depressione, insonnia, disturbi di personalità, incontinenza sfinterica, reazioni verbali emotive o fisiche di tipo catastrofico. disturbi sessuali, calo ponderale.
- altre anomalie neurologiche. soprattutto nei casi con malattia in fase avanzata, comprendenti segni motori quali ipertono, mioclonie, disturbi della marcia.
- crisi epilettiche in fase avanzata di malattia.
- TAC normale per l' età.

Caratteristiche che rendono la diagnosi di AD probabile incerta:

- esordio acuto.
- presenza di segni neurologici focali nelle fasi precoci di malattia.
- disturbi della marcia all'esordio o in fase iniziale.

CRITERI CLINICI (NINCDS-ADRDA) PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA DI ALZHEIMER (McKhann G. et al, Neurology 1984;34:939-44)

Malattia di Alzheimer possibile:

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

Malattia di Alzheimer certa:

- ***presenza dei criteri clinici per la diagnosi di AD probabile ed evidenza neuropatologica autoptica.***

CRITERI CLINICI (NINDS-AIREN) PER LA DIAGNOSI DI DEMENZA VASCOLARE (Roman GC et al, Neurology 1993;43:250)

Demenza vascolare probabile

1. ***Demenza: declino cognitivo rispetto a un precedente livello funzionale più elevato, caratterizzato da alterazione della memoria e di due o più funzioni corticali superiori che comprendono l'orientamento, l'attenzione, le capacità linguistico-verbali, le abilità visuo-spaziali, il calcolo, le funzioni esecutive, il controllo motorio, la prassia, l'astrazione, e le capacità di giudizio. I deficit devono essere gravi abbastanza da compromettere le attività della vita quotidiana, non tenendo conto di quelli causati dalle conseguenze motorie dell'ictus.Vanno esclusi i pazienti con disturbi della coscienza, delirio, psicosi, grave afasia, o alterazioni sensitivo-motorie che possano precludere una corretta esecuzione dei test neuropsicologici. Non devono inoltre essere presenti altre patologie cerebrali o sistemiche in grado di produrre una sindrome demenziale.***

2. ***Cerebrovasculopatia: presenza di segni neurologici focali compatibili con una diagnosi di ischemia cerebrale e dall'evidenza neuroradiologica di lesioni cerebrali di origine vascolare (infarti multipli da occlusione di grossi vasi, singoli infarti strategici del giro angolare, del talamo, della base del tronco encefalico, dei territori della cerebrale anteriore o posteriore, lacune ischemiche della sostanza bianca sottocorticale, leucoaraiosi periventricolare).***

3. ***Correlazione temporale tra demenza e cerebrovasculopatia: insorgenza di demenza nei tre mesi successivi alla diagnosi di ictus, oppure storia di esordio brusco e andamento a scalino del deficit cognitivo.***

Criteri aggiuntivi: presenza precoce di disturbi dell'andatura; storia d'instabilità e cadute frequenti; pollachiuria, impellenza alla minzione e altri sintomi urinari non attribuibili a malattie urologiche; paralisi pseudobulbare; modificazioni della personalità e dell'umore con abulia, depressione, incontinenza emotiva; alterazioni di natura sottocorticale quali ritardo psicomotorio, anormalità delle funzioni esecutive.

CRITERI CLINICI (NINDS-AIREN) PER LA DIAGNOSI DI DEMENZA VASCOLARE (Roman GC et al, Neurology 1993;43:250)

Demenza vascolare possibile

1. Demenza

2. Cerebrovasculopatia

3. Assenza del criterio temporale tra demenza e cerebrovasculopatia; oppure nessuna evidenza alla TC o RM di lesioni cerebrali ischemiche; oppure insorgenza subdola e decorso variabile (plateau o miglioramenti) della demenza.

Demenza vascolare certa

Dimostrazione autoptica in soggetto con diagnosi clinica di demenza vascolare probabile.

CRITERI CLINICI (NINDS-AIREN) PER LA DIAGNOSI DI DEMENZA VASCOLARE (Roman GC et al, Neurology 1993;43:250)

Diagnosi differenziale: condizioni che presentano alterazioni all'imaging cerebrale caratterizzate da lesioni diffuse o focali della sostanza bianca

Leucoencefalopatia senile
Leucodistrofia con insufficiente mielinizzazione
Adrenoleucodistrofia, distrofia a cellule globoidi, leucodistrofia metacromatica
Disordini emodinamici
Encefalopatia ipertensiva

Emorragia subaracnoidea
Malformazioni arterovenose
Angiopatia amiloide cerebrale

Trombosi venosa cerebrale
Policitemia
Edema cerebrale
Infarto recente, trauma, metastasi
Idrocefalo
Ostruttivo, idrocefalo normoteso
Irradiazione cerebrale
Encefaliti
Panencefalite subacuta sclerosante, leucoencefalopatia multifocale progressiva, encefalopatia da HIV, altre infezioni; lupus eritematoso sistemico, arterite temporale, altre arteriopatie
Neurosarcoidosi, SM, AD, Binswanger, Creutzfeldt-Jacob

CRITERI CLINICI PER LA DIAGNOSI DI DEMENZA VASCOLARE SOTTOCORTICALE (Erkinjuntti T. et al, J Neural Transm Suppl, 2000;59:23-30)

I criteri per la diagnosi clinica della demenza vascolare sottocorticale includono tutti i seguenti:

1. SINDROME COGNITIVA che include entrambi i seguenti:
- sindrome disesecutiva: deterioramento nella formulazione di obiettivi, nella iniziazione, pianificazione, organizzazione, performance di azione, esecuzione, cambiamento e mantenimento della risposta, astrazione

- deficit di memoria (potrebbe essere lieve): rievocazione deteriorata, riconoscimento relativamente intatto, amnesia meno grave, beneficio dai suggerimenti che indicano declino da un precedente più elevato livello di funzionamento, e che interferiscono con complesse (esecutive) attività occupazionali e sociali, non dovuto agli effetti fisici della sola malattia cerebrovascolare.

2. MALATTIA CEREBROVASCOLARE che include:
- evidenza di rilevante malattia cerebrovascolare attraverso l'imaging cerebrale (lesione sfumata o leucoaraiosi+almeno un infarto lacunare)
- presenza o storia di segni neurologici come evidenza per una malattia cerebrovascolare come emiparesi, paralisi facciale centrale, segno di Babinski, deficit sensitivi, disartria, alterazioni della deambulazione, segni extrapiramidali compatibili con lesioni cerebrali sottocorticali.

CRITERI CLINICI PER LA DIAGNOSI DI DEMENZA A CORPI DI LEWY (McKeith IG et al, Neurology 1999 Sep 22;53(5):902-5)

1. La caratteristica chiave necessaria per la formulazione della diagnosi di demenza con corpi di Lewy è la presenza di un decadimento cognitivo di entità sufficiente per interferire con le normali occupazioni lavorative o sociali. Il disturbo di memoria preminente e persistente può non essere presente nelle fasi iniziali ma di solito compare con la progressione della malattia. Particolarmente spiccati sono di solito disturbi di attenzione, delle abilità frontali-sottocorticali e visuospaziali

2. Due delle seguenti caratteristiche centrali della malattia sono indispensabili per la formulazione della diagnosi di demenza con corpi di Lewy probabile, e una sola caratteristica per quella di demenza con corpi di Lewy possibile:
- fluttuazioni della cognitività con importanti variazioni di attenzione e stato di coscienza
- allucinazioni visive ricorrenti, tipicamente strutturate e dettagliate
- caratteristiche motorie di parkinsonismo

3. Caratteristiche che supportano la diagnosi, anche se non necessariamente presenti, sono:
- cadute ripetute
- sincopi
- episodi transitori di perdita di coscienza
- esagerata sensibilità ai neurolettici (sviluppo di parkinsonismo con minime dosi)
- deliri strutturati
- allucinazioni non visive
- disturbi del sonno REM
- sintomi depressivi

4. La diagnosi di demenza con corpi di Lewy è meno probabile se vi è evidenza di:
- malattia cerebrovascolare, come segni neurologici focali o dimostrata con neuroimaging
- qualunque altra malattia somatica o cerebrale sufficiente per spiegare il quadro clinico

CRITERI CLINICI PER LA DIAGNOSI DI DEGENERAZIONE LOBARE FRONTOTEMPORALE: FTD (Neary D. et al, Neurology 1998;51:1546-54)

Profilo clinico.Un cambiamento del carattere e una condotta sociale disturbata sono le caratteristiche dominanti all'esordio e durante il corso della malattia. Le funzioni strumentali di percezione, abilità spaziali, prassia, e memoria sono intatte o relativamente ben conservate.

I. Caratteristiche diagnostiche principali:
- Esordio insidioso e progressione graduale
- Declino precoce nella condotta sociale interpersonale
- Deterioramento precoce nella regolazione della condotta personale
- Precoce inibizione emozionale
- Precoce perdita di consapevolezza

II. Caratteristiche diagnostiche di supporto:
- Disordine comportamentale
- Declino nell'igiene e nella cura personale
- Rigidità mentale e inflessibilità
- Distraibilità e incostanza
- Iperoralità e cambiamenti nella condotta alimentare
- Comportamento perseverativo e stereotipato
- Comportamento di utilizzazione
- Produzione linguistica alterata
a. Linguaggio non spontaneo e povero
b. Discorso ininterrotto
- Stereotipia del linguaggio, ecolalia, perseverazione
- Mutismo

CRITERI CLINICI PER LA DIAGNOSI DI DEGENERAZIONE LOBARE FRONTOTEMPORALE: FTD (Neary D. et al, Neurology 1998;51:1546-54)

Segni fisici:

- ***Riflessi primitivi***
- ***Incontinenza***
- ***Acinesia, rigidità e tremore***
- ***Pressione sanguigna bassa e instabile***

Esami:

- ***Neuropsicologia: significativo decadimento nei test della funzione del lobo frontale in assenza di severa amnesia, afasia, o disturbo percettivo-spaziale***
- ***Elettroencefalografia: normale all' EEG convenzionale a dispetto di demenza clinicamente evidente***
- ***Imaging cerebrale (strutturale e/o funzionale): anormalità frontale e/o anteriore temporale predominante.***

CRITERI CLINICI PER LA DIAGNOSI DI DEGENERAZIONE LOBARE FRONTOTEMPORALE: Afasia Progressiva non Fluente (Neary D. et al, Neurology 1998;51:1546-54)

Profilo clinico: Il disturbo del linguaggio espressivo è la caratteristica dominante all'esordio e durante il corso della malattia. Altri aspetti della cognizione sono intatti o relativamente ben conservati.

I. Caratteristiche diagnostiche principali:
- Esordio insidioso e progressione graduale
- Linguaggio spontaneo non fluente con almeno uno dei seguenti: agrammatismo, parafasie fonemiche, anomia
II. Caratteristiche diagnostiche di supporto:
Parola e linguaggio:
- Balbuzie o aprassia orale
- Ripetizione deteriorata
- Alessia, agrafia
- Precoce conservazione del significato delle parole
- Mutismo tardivo
Comportamento:
- Precoce conservazione delle abilità sociali
- Tardivi cambiamenti comportamentali simili alla FTD
Segni fisici:
- Riflessi primitivi controlaterali ritardati, acinesia, rigidità e tremore
Esami:
- Neuropsicologia: afasia non fluente in assenza di grave amnesia o disturbo percettivo spaziale
- Elettroncefalografia: normale o rallentamento asimmetrico di leggera entità
- Imaging cerebrale (strutturale/o funzionale): anormalità asimmetrica che interessa in modo predominante l'emisfero dominante (solitamente il sinistro)

CRITERI CLINICI PER LA DIAGNOSI DI DEGENERAZIONE LOBARE FRONTOTEMPORALE: Demenza Semantica (Neary D. et al, Neurology 1998;51:1546-54)

Profilo clinico: Il disturbo semantico (comprensione del significato delle parole e/o dell'identità degli oggetti deteriorata) è la caratteristica dominante all'esordio e durante il corso della malattia. Altri aspetti della cognizione, che includono la memoria autobiografica, sono intatti o relativamente ben conservati.

I. Caratteristiche diagnostiche principali:
- Esordio insidioso e progressione graduale
- Disturbo del linguaggio caratterizzato da:
- Linguaggio spontaneo, progressivo, fluente, vacuo
- Perdita del significato delle parole manifestata da deteriorata denominazione e comprensione
- Parafasia semantica e/o:
- Disturbo percettivo caratterizzato da:
- Prosopoagnosia: danneggiato riconoscimento dell'identità di facce familiari e/o
- Agnosia associativa: danneggiato riconoscimento dell'identità degli oggetti
- Riconoscimento percettivo e riproduzione di disegni preservate
- Ripetizione di singole parole preservata
- Abilità di leggere ad alta voce e scrivere sotto dettato parole ortograficamente regolari preservata
predominante l'emisfero dominante (solitamente il sinistro)

CRITERI CLINICI PER LA DIAGNOSI DI DEGENERAZIONE LOBARE FRONTOTEMPORALE: Demenza Semantica (Neary D. et al, Neurology 1998;51:1546-54)

II. Caratteristiche diagnostiche di supporto:
Parola e linguaggio:
- Discorso ininterrotto
- Uso idiosincrasico delle parole
- Assenza di parafasie fonemiche
- Dislessia e disgrafia
- Calcolo preservato
- Comportamento:
- Perdita del calore emotivo e dell'empatia
- Interessi limitati
- Parsimonia
Segni fisici:
- Riflessi primitivi assenti o ritardati:
- Acinesia, rigidità e tremori
Esami:
- Neuropsicologia
- Perdita semantica profonda evidente nel fallimento della comprensione delle parole e denominazione e/o riconoscimento di facce e oggetti; preservate fonologia e sintassi, e l'elaborazione percettiva elementare, le abilità spaziali e la memoria degli eventi quotidiani
- Elettroencefalografia: normale
- Imaging cerebrale (strutturale e/o funzionale): predominante anormalità anteriore temporale (simmetrica o asimmetrica)

CRITERI CLINICI PER LA DIAGNOSI DI DEGENERAZIONE LOBARE FRONTOTEMPORALE:caratteristiche comuni (Neary D. et al, Neurology 1998;51:1546-54)

III. Caratteristiche di supporto:
- Esordio prima dei 65 anni: presenza nella storia familiare di un disturbo simile in un parente di primo grado
- Paralisi bulbare, debolezza muscolare e deperimento, contrazioni fascicolari (disturbo associato del motoneurone presente in una minoranza di pazienti)

IV. Caratteristiche di esclusione diagnostica:
- Esordio brusco con episodi di ictus
- Trauma cranico correlato all'esordio
- Precoce, grave amnesia
- Disorientamento spaziale
- Discorso logoclonico, rapido, con perdita del corso del pensiero
- Mioclono
- Debolezza corticospinale
- Atassia cerebellare
- Coreoatetosi
- Imaging cerebrale: deficit postcentrale strutturale o funzionale predominante; lesioni multifocali su CT o MRI
- Tests di laboratorio che indicano il coinvolgimento encefalico di una malattia metabolica o infiammatoria come MS, sifilide, AIDS, e encefalite da herpes simplex

V. Caratteristiche relative di esclusione diagnostica:
- Tipica storia di alcolismo cronico
- Elevata ipertensione
- Storia di malattia vascolare (e.g. angina, claudicazione)

CRITERI DIAGNOSTICI DELLA PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA (PSP)
(Litvan I et al, Neurology 1999; 47:1-9)

PSP possibile

Criteri di inclusione necessari:

- Malattia gradualmente progressiva

- Esordio a 40 anni o oltre

- Paralisi sopranucleare verticale (sguardo verso l'alto e verso il basso) o rallentamento delle saccadi verticali e notevole instabilità posturale con cadute durante il primo anno di esordio della malattia

- Mancanza di evidenza di altre malattie che possono spiegare le precedenti caratteristiche, come indicato dai criteri necessari di esclusione

Criteri di esclusione necessari:

- Recente storia di encefalite

- Sindrome dell'arto alieno, deficit corticale sensoriale, atrofia focale frontale o temporoparietale

- Allucinazioni o deliri non dovuti alla terapia dopaminergica

- Demenza corticale tipo Alzheimer (grave amnesia e afasia o agnosia, secondo i criteri del NINCDS-ADRDA)

- Notevoli, precoci sintomi cerebellari o notevole precoce inspiegabile disautonomia (marcata ipotensione e disturbi urinari)

Criteri di supporto:

- Acinesia simmetrica o rigidità, più prossimale che distale

- Postura del collo anomala (retrocollis)

- Scarsa o assente risposta alla terapia con L-DOPA

- Precoce disfagia o disartria

- Esordio precoce del decadimento cognitivo che include almeno due dei seguenti sintomi: apatia, disturbo di astrazione, ridotta fluenza verbale, comportamento di utilizzazione o imitazione, o segni di liberazione frontale

CRITERI DIAGNOSTICI DELLA PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA (PSP)
(Litvan I et al, Neurology 1999; 47:1-9)

PSP probabile

Criteri di inclusione necessari:

- Malattia gradualmente progressiva

- Esordio a 40 anni o oltre

- Paralisi sopranucleare verticale (sguardo verso l'alto e verso il basso) e grave instabilità posturale con cadute durante il primo anno di esordio della malattia

- Mancanza di evidenza di altre malattie che possono spiegare le precedenti caratteristiche come indicato dai criteri necessari di esclusione

Criteri di esclusione necessari:

- Gravi, asimmetrici segni parkinsoniani (i.e., bradicinesia)

- Evidenza neuroradiologica di rilevante anormalità strutturale (i.e. infarti ai gangli della base o del tronco cerebrale, atrofia lobare

- Malattia di Whipple, confermata dalla reazione di polimerasi a catena (PCR), se indicata.

PSP certa

Criteri di inclusione necessari:

- PSP clinicamente probabile o possibile e evidenza istopatologica di PSP tipica

CRITERI CLINICI PER LA DIAGNOSI DI ATROFIA MULTISISTEMICA (MSA) (Wenning GK et al, Brain 1994;117:835-45)

MSA-P (con prevalente componente parkinsoniana)
Possibile
- Parkinsonismo sporadico a esordio nell'età adulta* non responsivo o scarsamente responsivo a L-DOPA#

Probabile
- Quanto sopra insieme a: grave insufficienza autonomica§ o segni cerebellari o segni piramidali o EMG sfinteriale patologico

Certa
- Conferma autoptica

MSA-C (con prevalente componente cerebellare)
Possibile
- Sindrome cerebellare sporadica a esordio nell'età adulta*associata a parkinsonismo

Probabile
- Sindrome cerebellare sporadica a esordio nell'età adulta (con o senza parkinsonismo o segni piramidali), insieme a grave insufficienza autonomica o EMG sfinteriale patologico
Certa
- Conferma autoptica

****: una risposta buona o moderata alla L-DOPA, anche se di solito fugace, può essere presente, nel cui caso sono necessari più di uno dei 4 segni riportati in questa cella;***
#: in assenza di demenza, areflessia osteotendinea generalizzata, importante paralisi sopranucleare per lo sguardo verso il basso, o altra causa che può da sola rendere conto dei sintomi;
§: sincope posturale e/o importante incontinenza o ritenzione urinaria non giustificabile da altre cause.

Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P.

Lancet Neurology 2007; 6

- Since the publication of the NINCDS–ADRDA criteria,operational definition and characterisation of non-AD dementias has improved. ***Meanwhile, for each of these disorders, criteria*** have been developed that aim for high specificity.
- The development of disease-specific criteria that are applicable in some cases before dementia is fully manifested has enabled the criteria to be used without going through the two-step process of dementia recognition (the syndrome) followed by the specific disease (the aetiology).
- There is no doubt that progress in the clinical definition of non-AD dementia improves the sensitivity of the currently accepted diagnostic criteria for AD by reducing the level of uncertainty.

- There is accruing evidence that, years before the onset of clinical symptoms, there is an AD process evolving along a predictable pattern of progression in the brain. The neurobiological advantage of earlier intervention within this cascade is clear. ***By the time there is clear functional*** disability, the disease process is significantly advanced and even definitive interventions are likely to be suboptimal.

- Revised research criteria would allow diagnosis when symptoms first appear, before full-blown dementia, thus supporting earlier intervention at the prodromal stage
- Our revised research criteria will eliminate the mild cognitive impairment construct, thus bypassing the binary outcome in the clinical categorisation process associated with it as well as problems with reliability.

- PET with fluorodeoxyglucose (FDG) has been approved in the USA for diagnostic purposes and is sensitive and specific in detecting AD in its early stages. 45 Cerebrospinal fluid biomarkers for detecting the key molecular pathological features of AD in vivo are available and can be assessed reliably.

Panel 1: Glossary of terms

Mild cognitive impairment
Variably defined but includes subjective memory or cognitive symptoms or both, objective memory or cognitive impairment or both, and generally unaffected activities of daily living; affected people do not meet currently accepted dementia or AD diagnostic criteria

Amnestic mild cognitive impairment
A more specified term describing a subtype of mild cognitive impairment, in which there are subjective memory symptoms and objective memory impairment; other cognitive domains and activities of daily living are generally unaffected; affected people do not meet currently accepted dementia or AD diagnostic criteria

Preclinical AD
The long asymptomatic period between the first brain lesions and the first appearance of symptoms and which concerns normal individuals that later fulfil AD diagnostic criteria

Prodromal AD
The symptomatic predementia phase of AD, generally included in the mild cognitive impairment category; this phase is characterised by symptoms not severe enough to meet currently accepted diagnostic criteria for AD

AD dementia
The phase of AD where symptoms are sufficiently severe to meet currently accepted dementia and AD diagnostic criteria

Panel 2: Diagnostic criteria for AD

Probable AD: A plus one or more supportive features B, C, D, or E

Core diagnostic criteria

A. Presence of an early and significant episodic memory impairment that includes the following features:

1. Gradual and progressive change in memory function reported by patients or informants over more than 6 months
2. Objective evidence of significantly impaired episodic memory on testing: this generally consists of recall deficit that does not improve significantly or does not normalise with cueing or recognition testing and after effective encoding of information has been previously controlled
3. The episodic memory impairment can be isolated or associated with other cognitive changes at the onset of AD or as AD advances

Supportive features

B. Presence of medial temporal lobe atrophy

- Volume loss of hippocampi, entorhinal cortex, amygdala evidenced on MRI with qualitative ratings using visual scoring (referenced to well characterised population with age norms) or quantitative volumetry of regions of interest (referenced to well characterised population with age norms)

C. Abnormal cerebrospinal fluid biomarker

- Low amyloid $\beta_{1\text{-}42}$ concentrations, increased total tau concentrations, or increased phospho-tau concentrations, or combinations of the three
- Other well validated markers to be discovered in the future

D. Specific pattern on functional neuroimaging with PET

- Reduced glucose metabolism in bilateral temporal parietal regions
- Other well validated ligands, including those that foreseeably will emerge such as Pittsburg compound B or FDDNP

E. Proven AD autosomal dominant mutation within the immediate family

Exclusion criteria

History

- Sudden onset
- Early occurrence of the following symptoms: gait disturbances, seizures, behavioural changes

Clinical features

- Focal neurological features including hemiparesis, sensory loss, visual field deficits
- Early extrapyramidal signs

Other medical disorders severe enough to account for memory and related symptoms

- Non-AD dementia
- Major depression
- Cerebrovascular disease
- Toxic and metabolic abnormalities, all of which may require specific investigations
- MRI FLAIR or T2 signal abnormalities in the medial temporal lobe that are consistent with infectious or vascular insults

Criteria for definite AD

AD is considered definite if the following are present:

- Both clinical and histopathological (brain biopsy or autopsy) evidence of the disease, as required by the NIA-Reagan criteria for the post-mortem diagnosis of AD; criteria must both be present[139]
- Both clinical and genetic evidence (mutation on chromosome 1, 14, or 21) of AD; criteria must both be present

Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P.

Lancet Neurology 2007; 6

The timeliness of these criteria is underscored by the many drugs in development that are directed at changing the disease pathogenesis through amyloid immunotherapy, gamma or beta secretase inhibitors and modulators, alpha secretase activators, tau ***kinase inhibitors, and nerve growth factors.***

The requirement, for diagnosis, of a clinical phenotype in combination with any one of the supportive features currently represents the most balanced approach because the clinical phenotype of AD is better known than its biological phenotype.

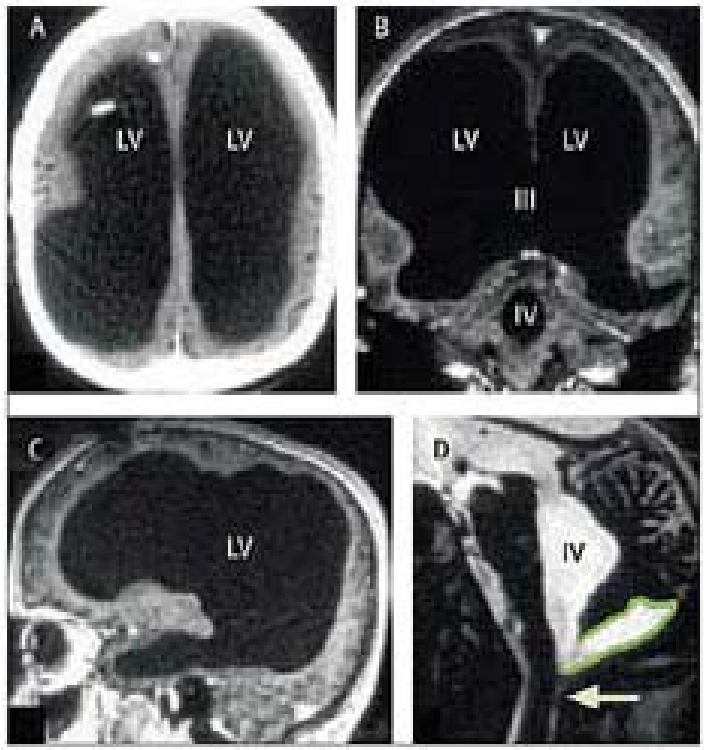
Other combinations may prove to have greater diagnostic accuracy or new features may be introduced. This will evolve as data sets gathered with all modalities are assessed.

If a non-AD cause is suspected, it must be ruled out carefully on a case-by-case basis by applying in parallel the diagnostic criteria for the other disorders

In structural imaging, we have not presented a specific best test or method for MTL atrophy. There remains uncertainty as to the most effective method of assessment, qualitative or quantitative, and for the latter, the specific region within the MTL for measurement. ***Finally, we have*** not specified which cerebrospinal fluid marker or combination of markers should be used to support a positive diagnosis.

Validation studies of the proposed diagnostic criteria will clearly be needed because, inherent in this new definition of AD is the assumption that they indicate the presence of the neurodegenerative process of AD, including those cases presenting very early. Their validity will need to be established at different time points in the disease course, including discrimination of early AD from normal ageing, and AD from non-AD dementias.

CONCLUSIONI

- La diagnosi di demenza, almeno fino ad oggi, è ancora una procedura in primo luogo clinica; l'anamnesi resta il punto di partenza ed il fondamento per il sospetto clinico
- I criteri che vengono utilizzati per la diagnosi di malattia di Alzheimer sono specifici ma poco sensibili
- Per le altre forme di demenza sono stati elaborati criteri in grado di identificare con maggiore precisione (e tempestività!) la malattia
- Esiste un tentativo recente di revisione dei criteri diagnostici per la malattia di Alzheimer allo scopo di migliorarne la specificità (associando dati clinici alla biologia) e di individuare le forme precliniche, nelle quali, forse, la terapia con Ach-E è efficace
- In 8 anni ho (forse) imparato a fare l'anamnesi, ma sicuramente non ad inquadrare una demenza!

L'IMPORTANZA DEL NEUROIMAGING NELLA DIAGNOSI....!