

Malattie degenerative, sporadiche ed ereditarie, prevalentemente dementigene

Prof. Roberto Cotrufo

2009

Definizione di demenza

La demenza è una sindrome caratterizzata da deterioramento di capacità cognitive precedentemente acquisite, con scadimento dell'efficacia in prestazioni precedentemente effettuate con successo nella vita quotidiana.

In questi aspetti la demenza si differenzia dall'insufficienza e dal ritardo mentale

R.Cotrufo, 2009

Funzioni più compromesse nelle demenze

- Memoria
- Linguaggio
- Abilità visuo-spaziali
- Calcolo
- Giudizio
- Capacità di risolvere problemi

R.Cotrufo, 2009

Tipi di memoria

1. Memoria di lavoro o memoria immediata o attenzione finalistica

- a) brevissima durata (meno di 30 sec)
- b) a capacità limitata (7 +/- 2 dati)
- c) richiede l'attivazione della sostanza reticolare ascendente e di circuiti prefrontali e parietali.
- d) si esplora chiedendo di ripetere 7 numeri in senso inverso

R.Cotrufo,2009

Tipi di memoria

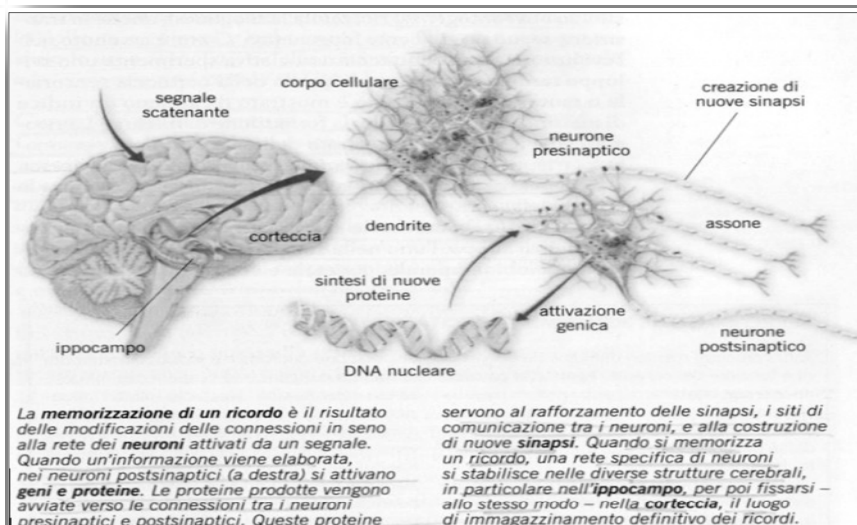
2. Memoria episodica o recente

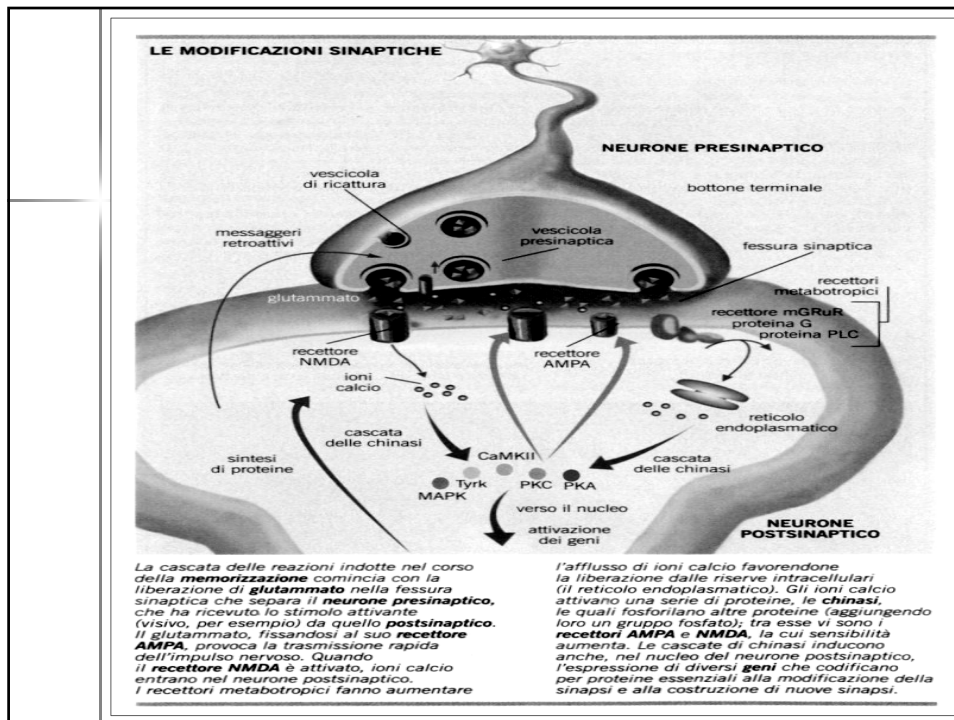
- Dura minuti, ma può essere consolidata per mesi e anche anni
- Riguarda i "cosa", "dove" e "quando"
- Per essere consolidata l'informazione deve essere significativa e coinvolgere la sfera emozionale
- Si testa facendo ripetere 3 nomi dopo 3-5 minuti oppure chiedendo cosa ha mangiato per colazione
- Richiede l'integrità del complesso ippocampale
- Se consolidata, diviene indipendente dall'ippocampo trasferendosi alla neocortex

R.Cotrufo,2009

L'immagazzinamento dei ricordi è legato alla capacità dei circuiti neurali di **PLASTICITA'**

Potenziamento della trasmissione sinaptica: Long Term Potentiation (LTP) e trasmissione glutammatergica





Tipi di memoria

3. Memoria remota

- Dura settimane, mesi, anni fino a tutta la vita
- La neocortex gioca un ruolo importante
- Richiede la sintesi di nuove proteine con modifiche strutturali delle sinapsi
- La rievocazione delle memorie è un fenomeno cosciente, che richiede la attivazione dei lobi frontali

R.Cotrufo, 2009

Approccio al malato con demenza

- Anamnesi
- Esame obiettivo generale e neurologico con particolare riguardo alle funzioni cognitive ed al comportamento
- Indagini paracliniche

R.Cotrufo, 2009

CAUSE PIU' COMUNI DI DEMENZA

Malattia di Alzheimer
Demenza vascolare
Encefalopatia alcolica
Morbo di Parkinson
Intossicazione da farmaci/stupefacenti

R.Cotrufo, 2009

Demenze degenerative

- Malattia di Alzheimer
- Demenza fronto-temporale e patologie correlate: Paralisi sopranucleare progressiva e Degenerazione cortico-basale
- Malattia a corpi di Lewy

R.Cotrufo, 2009

Morbo di Alzheimer: diagnosi di probabilità (90% circa di affidabilità)

- Diagnosi clinica: deficit della memoria episodica seguito da disturbi del linguaggio e visuo-spaziali; progressione lenta, ma inesorabile, fino a destrutturazione completa della personalità e perdita di autonomia nella vita quotidiana.
- Diagnosi paraclinica: esclude altre patologie dementigene; in fase conclamata si documentano atrofia corticale e dell'ippocampo (RMI) ed ipoperfusione parieto-temporale posteriore (PET)

R.Cotrufo, 2009

Morbo di Alzheimer: epidemiologia

- Fattori di rischio non modificabili: età, familiarità e genere femminile
- Fattori di rischio modificabili, ma ancora di incerta rilevanza: ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete, elevati indici di infiammazione, bassa scolarità

R.Cotrufo,2009

Il declino cognitivo è un processo involutivo legato all'età che avanza?

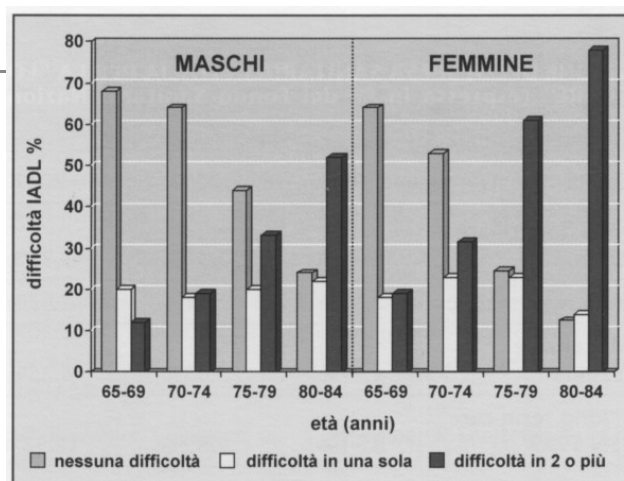
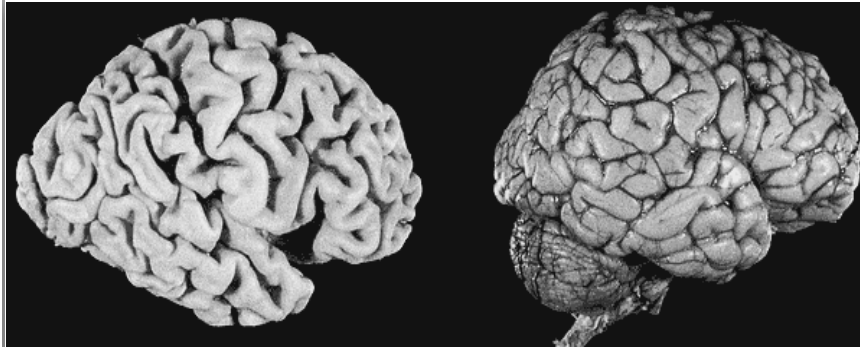
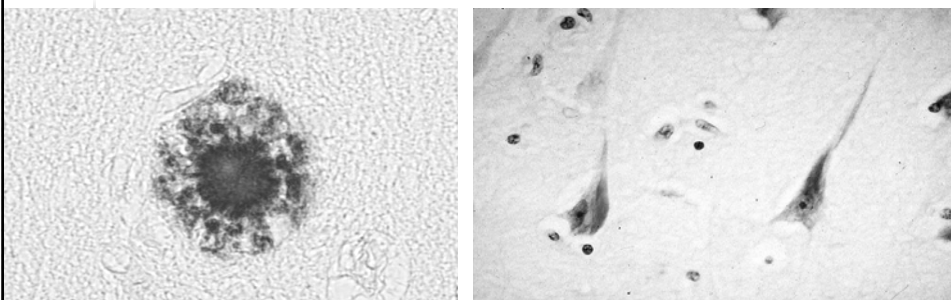


Figura 10. Prevalenza della difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane strumentali (IADL: ad esempio fare la spesa, lavare il bucato, gestire le proprie finanze) nei due sessi in base all'età (Amaducci et al., 1996).

M. Di Alzheimer: atrofia



Morbo di Alzheimer: istopatologia



M. Di Alzheimer: patogenesi

- Degenerazione neuro-fibrillare legata alla iperfosforilazione, glicosilazione o altra modificazione della proteina tau con la formazione di grovigli (tangles)
- Accumulo di beta-amiloide 42, derivante dalla digestione di APP da parte di beta e poi gamma secretasi, che fibrillando produce placche senili

R,Cotrufo,2009

M. Di Alzheimer: ruolo delle secretasi nella trasformazione di APP

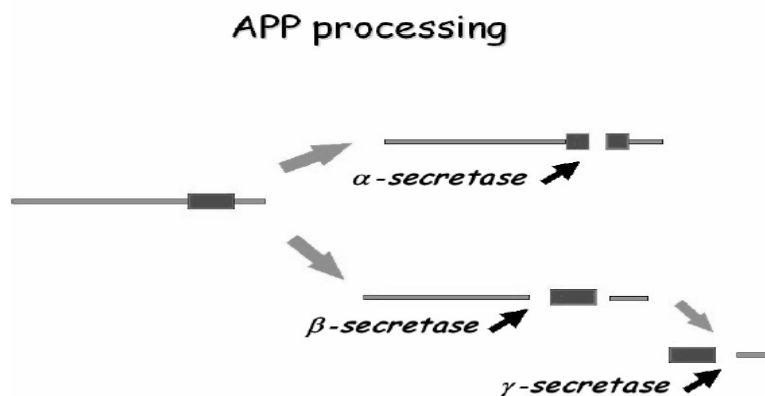


Figura 5.1.2.20
rocessing di APP, con i tagli operati dalla β - e γ -secretasi.

M. di Alzheimer: genetica di una malattia per lo più sporadica

- Eccesso di sintesi di APP da trisomia 21
- Mutazione del gene APP
- Mutazione dei presenilini 1 o 2
- Omozigosi per ApoE-epsilon 4

R.Cotrufo, 2009

Un mio ex-allievo ha scoperto una nuova mutazione del gene APP molto particolare, pubblicata su Science

A Recessive Mutation in the APP Gene with Dominant-Negative Effect on Amyloidogenesis

Giuseppe Di Fede,¹ Marcella Catania,¹ Michela Morbin,¹ Giacomina Rossi,¹ Silvia Suardi,¹ Giulia Mazzoleni,¹ Marco Merlin,¹ Anna Rita Giovagnoli,¹ Sara Prioni,¹ Alessandra Erbetta,² Chiara Falcone,³ Marco Gobbi,⁴ Laura Colombo,⁴ Antonio Bastone,⁴ Marten Beeg,⁴ Claudia Manzoni,⁴ Bruna Francescucci,⁵ Alberto Spagnoli,⁵ Laura Cantù,⁶ Elena Del Favero,⁶ Efrat Levy,⁷ Mario Salmona,⁴ Fabrizio Tagliavini^{1*}

M. Di Alzheimer: terapia in uso per una malattia incurabile

- Inibitori delle colinesterasi centrali (donepezil, rivastigmina e galantamina)
- Antagonista recettore NMDA (memantina)
- Antiossidanti (vit. E)
- Vaccino con beta-amiloide
- Antiinfiammatori (FANS, statine)
- Antiepilettici, tranquillanti, antidepressivi

R.Cotrufo,2009

Demenza fronto-temporale

- Malattia più precoce e più frequentemente familiare del m. di Alzheimer
- La forma familiare è frequentemente dovuta a mutazioni del gene tau, ma non solo
- Nel complesso meno frequente del m. di Alzheimer, ma in età presenile l'incidenza è sovrapponibile
- La sindrome è dominata dai disturbi del comportamento, del linguaggio e delle funzioni esecutive

■

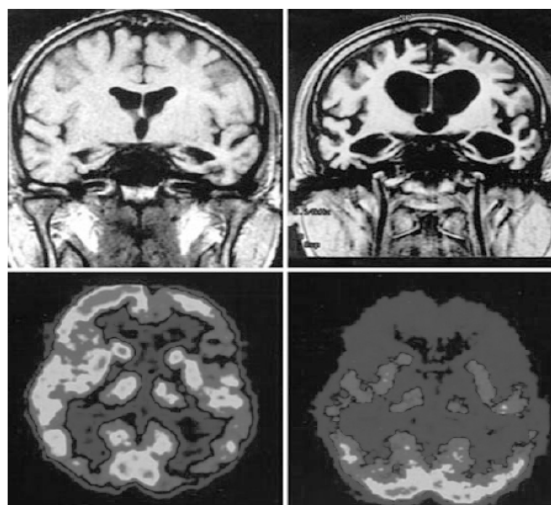
R.Cotrufo,2009

Demenza fronto-temporale: diagnosi di probabilità

- Diagnosi clinica: esordio tra 30 e 50 anni (forma ereditaria), tra 50 e 70 anni (forma sporadica) di disturbi del comportamento, seguiti da disturbi della capacità di programmazione, di giudizio e di linguaggio. Spesso sono presenti disturbi di movimento, quali parkinsonismo, aprassia e sindrome motoneuronale.
- Diagnosi paraclinica: RMI che mostra atrofia frontale e/o temporale, in genere asimmetrica

R.Cotrufò, 2009

Atrofia ed ipometabolismo fronto-temporale: progressione in 3 anni



DFT e malattia di Pick: istopatologia per la diagnosi di certezza

- Gliosi
- Perdita neuronale
- Caratteristica la presenza di neuroni degenerati e rigonfi contenenti inclusioni citoplasmatiche, costituite generalmente da proteina tau, nella corteccia frontale e temporale, ma spesso anche nei nuclei della base e nei motoneuroni
- Se le inclusioni, positive per proteina tau sono argirofile, la diagnosi è di malattia di Pick

R.Cotrufo,2009

DFT e malattia di Pick: diagnosi di certezza

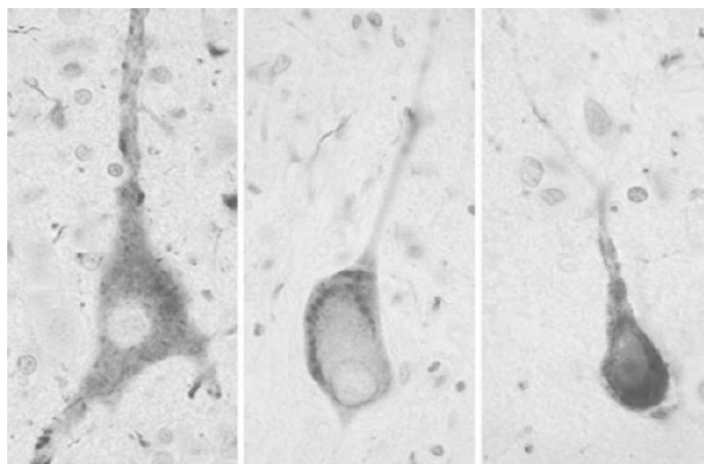


Figura 5.1.6.10

diversi tipi di depositi tau immunoreattivi nel corpo cellulare e nei dendriti di neuroni della neocorteccia in un paziente con mutazione N279K.

DFT: gestione di un malato incurabile

- Anticolinesterasici non efficaci nel ridurre i deficit cognitivi
- Antidepressivi serotoninergici utilizzabili per ridurre inibizione e disforia
- Tranquillanti antidopaminergici potenzialmente dannosi per i disturbi di movimento
- Antiparkinsoniani inefficaci

R.Cotrufo,2009

Demenze fronto-temporali sporadiche, associate a parkinsonismo, con taupatia

- Paralisi sopranucleare progressiva: parkinsonismo rigido-acinetico simmetrico con retrocollo, paralisi dello sguardo verticale
- Degenerazione cortico-basale: il disordine di movimento è tipicamente asimmetrico con rigidità, bradicinesia, aprassia, mioclonie. Caratteristico l'arto alieno

R.Cotrufo,2009

Malattia a corpi di Lewy

- Fluttuazioni della vigilanza, allucinazioni visive, una demenza particolare con deficit visuo-spaziali, parkinsonismo e delirium da farmaci dopaminergici, dominano il quadro clinico
- Talvolta il parkinsonismo precede la demenza, talaltra avviene il contrario

R.Cotrufo, 2009

Demenza con corpi di Lewy: sinucleinopatia

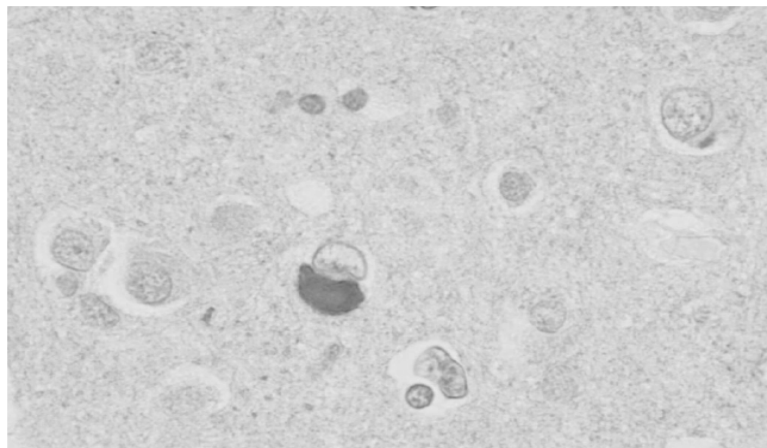


Figura 5.1.3.8

DLB, corteccia frontale, LB corticale immunoreattivo (colorazione marrone) per AS.

Malattia a corpi di Lewy: terapia

- La frequente riduzione marcata di tono colinergico rende la terapia con anticolinesterasici indicata ed efficace
- Controindicata la terapia dopaminergica per il parkinsonismo
- Da valutare con cautela la terapia antidopaminergica delle allucinazioni e del delirium

Conclusioni sulle demenze degenerative

- Ci sono differenze, ma non una netta linea di demarcazione fra le varie forme di demenza degenerativa
- Molti disordini osservati nei dementi si osservano anche nei vecchi non dementi, così come gli aspetti istologici della neurodegenerazione
- Ciò che distingue un vecchio non demente da un demente è la quantità, non la qualità dei deficit e della neurodegenerazione

R.Cotrufo,2009