

PATOLOGIE 2: DEMENZA DI ALZHEIMER

PREVALENZA DELLA DEMENZA IN RAPPORTO AD ETÀ E SESSO

La demenza senile si può considerare una delle più tipiche patologie età-correlate: la sua prevalenza nella popolazione generale, molto bassa prima di 60 anni, aumenta in misura esponenziale nell'anziano, passando dal 2-3% nei soggetti di 65-70 anni ad oltre il 30% dopo gli 80 anni.

Se, fino ad 80 anni circa, la prevalenza nei maschi risulta superiore a quella delle donne, successivamente il rapporto si inverte a causa della maggiore sopravvivenza dei soggetti di sesso femminile.

Il progressivo invecchiamento della popolazione nei paesi industrializzati fa prevedere un significativo aumento dei soggetti affetti da demenza nei prossimi anni. Per questo motivo è stato coniato il termine di "epidemia silente degli anni futuri". L'età avanzata, infatti, rappresenta il principale fattore di rischio per la maggioranza delle malattie dementi.

Questa malattia è di particolare rilevanza sotto il profilo socio-sanitario, in ragione dell'enorme impatto assistenziale e del conseguente onere economico.

A tal proposito, si stima che vi siano in Italia 600.000 anziani affetti da demenza, il cui costo sociale è dell'ordine di circa cinquemila milioni di Euro all'anno.

CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA DELLE DEMENZE

Sulla base delle attuali conoscenze, si possono distinguere due gruppi principali di demenze: quelle primarie (o primitivamente degenerative) e quelle secondarie (a fattori etiopatogenetici noti).

Vengono classificate come primarie le seguenti forme: demenza di Alzheimer, demenza fronto-temporale, demenza a corpi di Lewy, idrocefalo normoteso, corea di Huntington, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione cortico-basale.

Le demenze secondarie sono meno rappresentate rispetto alle demenze primarie pur riconoscendo una molteplicità di fattori eziopatogenetici. In questo ambito vanno annoverate le seguenti: demenza vascolare ischemica, che sicuramente è la forma più frequente, e successivamente una serie di forme che si possono definire senz'altro rare: da disordini endocrino-metabolici quali: ipo e ipertiroidismo, ipo e iperparatiroidismo, malattie dell'asse ipofisi-surrene (ipopituitarismo, sindrome di Cushing, morbo di Addison), encefalopatia porto-sistemica, insufficienza renale cronica, ipoglicemia e disidratazione.

Sempre tra le demenze secondarie si classificano: le malattie metaboliche ereditarie, le malattie infettive ed infiammatorie del SNC (meningiti ed encefaliti batteriche, luetiche, micotiche, virali), la sclerosi multipla e malattie demielinizzanti, le connettiviti, la malattia di Creutzfeld-Jacob, l'AIDS dementia complex, gli stati carenziali tra cui la carenza di tiamina (sindrome di Korsakoff), di vitamina B₁₂ e folati e la malnutrizione generale.

Esistono infine forme secondarie ad assunzione di sostanze tossiche quali: alcool, metalli pesanti, farmaci, composti organici o dovute a processi espansivi intracranici (neoplasie, ematomi o ascessi cerebrali) o in rapporto a traumi cranici, sindromi paraneoplastiche e malattie cardiovascolari e respiratorie.

PREVALENZA DELLE VARIE FORME DI DEMENZA SENILE

Per quanto riguarda la prevalenza, al primo posto si colloca la demenza di Alzheimer, seguita dalla demenza vascolare, dalla demenza a Corpi di Lewy e da quella fronto-temporale.

Le altre forme secondarie di demenze rappresentano una esigua minoranza.

I valori riportati sono del tutto indicativi in quanto la prevalenza varia considerevolmente da studio a studio, in relazione a molteplici fattori:

- 1) il setting in cui gli studi sono stati effettuati (territorio, ospedale, residenze per anziani, ecc.), in quanto è evidente che la percentuale dei malati varia in relazione al luogo in cui l'indagine è stata effettuata;

- 2) i criteri utilizzati per la diagnosi (semplici questionari di screening o sofisticati algoritmi diagnostici);
- 3) la attenzione posta alla individuazione delle forme secondarie e rare;
- 4) le opinioni dei ricercatori sui meccanismi patogenetici della demenza, tuttora non bene definiti.

Le maggiori discrepanze si osservano a proposito della prevalenza delle forme vascolari, che, secondo alcuni, sarebbe particolarmente elevata specie nei soggetti molto anziani, per il frequente riscontro di lesioni di supposta natura vascolare (lacune e leukoaraiosi-rarefazione della sostanza bianca- al neuroimaging), mentre secondo altri tali lesioni, seppur presenti, non avrebbero rilevanza sotto il profilo patogenetico.

Altri autori ancora ritengono che, in un numero assai elevato di casi (fino al 30%), dovrebbe essere posta la diagnosi di “forme a patogenesi mista”, in parte degenerativa, in parte vascolare.

Secondo alcuni autori, particolarmente attenti alla loro individuazione, la prevalenza della demenza fronto-temporale sarebbe del 10% circa, mentre quella della demenza a corpi di Lewy potrebbe raggiungere il 30%.

Tutte le altre forme secondarie di demenza senile, seppur dovute ad un gran numero di condizioni morbose, sono statisticamente poco frequenti (appena il 4% circa dei casi).

DEMENZA DI ALZHEIMER

La malattia di Alzheimer è la forma più importante di demenza degenerativa.

CRITERI DIAGNOSTICI DEL DSM-IV

I criteri diagnostici accettati in campo internazionale sono quelli proposti dalla American Psychiatric Association (DSM IV), secondo i quali la diagnosi deve essere posta sulla base dei seguenti criteri:

- 1) presenza obbligatoria di deficit mnesici consistenti nella incapacità di apprendere nuove informazioni e ricordare quelle già acquisite;
- 2) i deficit di memoria si devono associare ad una o più delle seguenti alterazioni cognitive: afasia, cioè alterazione del linguaggio, aprassia, cioè compromessa capacità di eseguire attività motorie finalizzate nonostante l'integrità delle funzioni motorie primarie, agnosia, cioè compromessa capacità nel riconoscimento nonostante l'integrità delle funzioni sensoriali, disturbi delle funzioni esecutive, quali pianificare, ordinare in sequenza, organizzare, astrarre, ecc..

Tali deficit complessivamente considerati devono compromettere in misura significativa il funzionamento sociale o lavorativo del soggetto e/o rappresentare un evidente declino rispetto ad un precedente livello di funzionamento.

A commento ulteriore vanno ribaditi due concetti:

- 1) che l'assenza di deficit della memoria recente esclude in pratica la malattia di Alzheimer;
- 2) che i deficit cognitivi devono compromettere significativamente la vita di relazione del soggetto e/o determinare una evidente caduta del precedente livello di funzionamento.

In pratica in un soggetto con elevato livello culturale (ad esempio un professore di matematica) la demenza si potrà evidenziare abbastanza precocemente per la incapacità di eseguire calcoli che in precedenza venivano svolti senza difficoltà alcuna, anche se il funzionamento sociale non viene particolarmente compromesso. Al contrario, in un soggetto di bassissimo livello culturale e quindi non impegnato in compiti particolarmente complessi, la demenza si evidenzierà più tardivamente, solo quando il funzionamento sociale verrà compromesso.

Sempre secondo il DSM IV il decorso clinico della malattia di Alzheimer deve essere caratterizzato da una insorgenza graduale e da un progressivo e continuo declino cognitivo.

I deficit mnesici e le alterazioni cognitive non devono essere secondari a patologie neurologiche o sistemiche dementigene, né a farmaci o droghe.

I deficit mnesici e le alterazioni cognitive non si devono presentare esclusivamente in corso di stati confusionali.

Infine i deficit mnesici e le alterazioni cognitive non devono essere meglio giustificati da altre patologie psichiatriche, quali un disturbo depressivo maggiore o la schizofrenia.

Questi criteri sottolineano il concetto che la diagnosi di malattia di Alzheimer deve essere posta solo dopo rigida esclusione di tutte le forme secondarie di demenza.

Altro concetto importante è che lo stato confusionale (o delirium) è una entità clinica ben diversa dalla demenza, anche se, come è ovvio, gli episodi confusionali ricorrono molto frequentemente nei dementi.

SDAT - FUNZIONI MNESICHE

Analizziamo adesso singolarmente le alterazioni delle principali funzioni cognitive a partire dalla memoria.

Da un punto di vista pratico la *memoria recente* va indagata mediante una indagine anamnestica su possibili dimenticanze di nomi, eventi, appuntamenti, assunzione di farmaci, numeri di telefono, ecc..

Il test di ripetizione delle tre parole va eseguito proponendo al soggetto tre parole comuni (es: cappello, pane, sedia) ed invitandolo a ripeterle immediatamente, per verificare il livello di attenzione del paziente e a distanza di alcuni minuti per verificare la capacità di fissazione della traccia mnesica.

La *memoria remota* va studiata invece attraverso una indagine anamnestica sul ricordo di date ed eventi remoti importanti per il paziente (es: data di nascita, di matrimonio, nomi di compagni di scuola, del maestro, del datore di lavoro, ecc.) e in genere della cronologia degli eventi principali della vita.

E' opportuno soffermarsi sul significato dell'acronimo SDAT, che sta per "Senile Dementia of Alzheimer Type". La dizione "di tipo Alzheimer" viene utilizzata per indicare le forme di demenza che insorgono dopo il 65esimo anno di età, in quanto, a rigor di termini, la dizione "Demenza di Alzheimer" dovrebbe riguardare esclusivamente le forme cosiddette "pre-senili": infatti il primo caso descritto da questo ricercatore riguardava una donna di 57 anni.

SDAT - FUNZIONI PRASSICHE

Le funzioni prassiche (aprassia ideomotoria, ideativa, costruttiva, ecc.) possono essere indagate clinicamente con prove molto semplici: *l'aprassia ideomotoria* attraverso l'esecuzione di gesti simbolici convenzionali, quali fare il segno della croce o il saluto militare, *l'aprassia ideativa* con l'esecuzione di compiti a programmazione preliminare, quale ad esempio la capacità di aprire una scatola di fiammiferi e di accenderne uno, la *aprassia costruttiva* chiedendo al paziente la riproduzione di un disegno semplice ovvero attraverso test specifici quali il test di Benton, il test di ricomposizione di frammenti e il disegno con cubi (WAIS).

SDAT - FUNZIONI INTELLETTIVE

Le funzioni intellettive vengono valutate clinicamente mediante la formulazione di quesiti atti ad indagare le *capacità di giudizio* (es. distanze: da Chieti è più lontana Palermo o Teramo?; prezzi: costa di più un kg di carote o un kg di pane?; dimensioni: pesa di più un grosso gatto o un piccolo vitello?), le *differenze concettuali* (es. che differenza c'è tra una bugia e un errore?; che differenza c'è tra un bambino e un nano?), il *colpo d'occhio* (es. cento meno trenta fa più o meno di dieci?), il *significato di un ben noto proverbio* (una rondine non fa primavera), una frase che contiene una evidente *assurdità* (il papa ha deciso di costruire una cattedrale sul sito dove fu ritrovato il cranio di s. Paolo dal giovane, e un'altra cattedrale sul sito dove fu ritrovato il cranio di s. Paolo da vecchio) oppure il *planning* (per una massaia, la descrizione di un procedimento a lei familiare).

DISTURBI COMPORTAMENTALI

Molto frequente nel soggetto con malattia di Alzheimer è la comparsa di disturbi del comportamento, che possono essere di varia natura e che frequentemente rispecchiano la personalità pre-morbosa del paziente. Tra essi ricordiamo i deliri e le allucinazioni, che spesso assumono forma strutturata e possono essere fortemente disturbanti per il malato, i comportamenti ripetitivi, il “wandering”, cioè il vagare incessantemente senza scopo, la violenza fisica e verbale, i comportamenti sessuali inadeguati, gli stati ansioso-depressivi. Molto importanti sono le alterazioni del ritmo sonno-veglia: l'ammalato può rimanere sveglio per parecchie ore durante la notte e dormire durante il giorno, con evidenti disagi per la vita familiare.

La loro frequenza vede al primo posto l'agitazione (che rappresenta circa il 75% di tutti i disturbi comportamentali), seguita dal girovagare senza meta (60%), dalle alterazioni del ritmo sonno-veglia e dalla depressione (50%), dalle delusioni/allucinazioni (30%), dall'aggressività verbale (25%), dagli episodi di collera (20%) e dal comportamento sessuale anormale (10%).

EVOLUZIONE DELLA DAT

La malattia di Alzheimer ha un decorso abitualmente molto lungo, con una ampia variabilità individuale compresa tra i 5 e i 15 anni.

L'evoluzione della malattia prevede differenti fasi, che possono avere una durata variabile da soggetto a soggetto, e che sono schematizzabili nelle seguenti:

- Fase reattiva (nei mesi di esordio)
- Fase neuropsicologica (negli anni del progressivo deterioramento cognitivo)
- Fase neurologica (che precede la fase internistica)
- Fase internistica o terminale (abitualmente di breve durata)

Nella fase reattiva i sintomi sono spesso vaghi e si sviluppano insidiosamente. Il deficit prevalente è quello mnesico a cui possono associarsi la compromissione delle funzioni visuo-spaziali, linguistiche ed attentive. Il paziente è spesso incapace di affrontare situazioni impegnative.

Questa fase si definisce con il termine *reattiva* in quanto il paziente, rendendosi conto del proprio decadimento cognitivo, manifesta sintomi reattivi di ansia e/o depressione.

Nella fase neuropsicologica la sintomatologia è dominata dai deficit delle funzioni corticali (afasia, aprassia, agnosia, deficit visuo-spaziali), riferite ad un coinvolgimento del lobo parietale, a cui si affianca il progressivo peggioramento della memoria. Spesso sono inoltre rilevabili disturbi cognitivi non riferibili alla compromissione di una specifica area cerebrale: deficit del giudizio, calcolo, astrazione, concentrazione e logica. Al contrario l'emotività, la personalità e l'adeguatezza sociale sono relativamente risparmiate.

In questa fase il paziente generalmente ha perduto coscienza della propria malattia.

FASE NEUROLOGICA

Nella fase neurologica le capacità cognitive sono severamente compromesse. Possono in questo stadio manifestarsi turbe neurologiche, quali disordini dell'equilibrio e del cammino, incontinenza sfinteriale (urinaria e fecale), sintomi extrapiramidali e crisi convulsive.

Il paziente è completamente inadeguato all'ambiente circostante.

FASE INTERNISTICA

Infine nella fase internistica subentra l'allettamento del paziente, quale conseguenza dei deficit neurologici e dell'incapacità a mantenere la stazione eretta. Ciò comporta frequentemente la comparsa di piaghe da decubito, la cui insorgenza è favorita dalla macerazione dei tessuti a causa dell'incontinenza urinaria e fecale.

Frequente è la malnutrizione (per turbe della deglutizione e/o rifiuto del cibo), con i disordini metabolici ad essa correlati e spesso ingravescenti, fino alla cachessia.

Tutte le predette condizioni, associate alla depressione immunitaria tipica di questa fase, determinano una estrema suscettibilità alle infezioni, spesso sostenute, oltre che da agenti patogeni,

anche da organismi normalmente saprofiti. Risulta pertanto evidente che nella fase internistica della malattia la prognosi quoad vitam è molto scadente.

FATTORI SCATENANTI

Se nella maggior parte dei casi la malattia si presenta insidiosamente, in altri la insorgenza del quadro morboso è abbastanza rapida, in quanto esso viene slatentizzato da molteplici fattori scatenanti di varia natura: psichica quali eventi luttuosi, pensionamento, fisica, quali interventi chirurgici, fratture, malattie febbrili, ischemia cerebrale e di natura ambientale, quali trasloco, o ricovero ospedaliero.

IL RICOVERO IN OSPEDALE

Il ricovero in ospedale è generalmente sconsigliabile per il malato di Alzheimer, in quanto il cambiamento di ambiente, il rapporto con persone sconosciute, le variazioni delle abitudini di vita possono alterare il precario equilibrio psichico del malato.

Tuttavia, talvolta, il ricovero ospedaliero si rende necessario per una serie di complicanze quali patologie infettive, stati di malnutrizione e disidratazione, cadute e fratture, sindrome da immobilizzazione, patologie iatrogene (da farmaci neurolettici, benzodiazepine, ipotensivi, digitale, ecc.), stato confusionale acuto, agitazione psicomotoria grave.

In molti casi, inoltre, il ricovero è condizionato dal venir meno delle possibilità assistenziali della famiglia.

CONSEGUENZE DELLA MALATTIA SUI FAMILIARI

Da questo punto di vista va sottolineato che la malattia di Alzheimer ha pesanti riflessi su tutto l'ambiente familiare, determinando isolamento sociale, inteso come perdita quasi totale di contatti sociali, amicizie, ecc., mancanza di tempo libero, sviluppo di sintomi ansiosi e/o depressivi.

Sotto il profilo psicologico subentrano senso di impotenza e frustrazione per la irreversibilità ed incurabilità della malattia, senso di vergogna per lo stigma sociale che ne deriva, sentimenti di colpa, irritabilità, rabbia, scoraggiamento. Sotto il profilo fisico si manifesta stanchezza, aumentato consumo di beni voluttuari quali sigarette, alcool ed alimenti gratificanti. Si viene insomma ad essere predisposti all'insorgenza di malattie psicosomatiche.

Tali conseguenze colpiscono nella maggior parte dei casi la persona che più direttamente assiste il malato (Caregiver nella terminologia anglosassone) che il più delle volte è di sesso femminile, figlia o coniuge del malato e non infrequentemente anch'essa di età molto avanzata.

FATTORI FAVORENTI ALL'ISTITUZIONALIZZAZIONE DEL PAZIENTE DEMENTE

Il carico assistenziale di un paziente con malattia di Alzheimer è particolarmente gravoso, per cui quasi sempre non può essere sostenuto a tempo indeterminato.

In molti casi si arriva ad un punto di rottura con conseguente istituzionalizzazione del paziente, causata in genere dalle seguenti situazioni: comparsa di gravi disturbi comportamentali, totale dipendenza nelle attività della vita quotidiana, comparsa di incontinenza urinaria e fecale di difficile gestione, importanti problemi di salute del Caregiver o sua incapacità a sostenere il peso materiale e psicologico dell'assistenza ad un malato che conduce una vita esclusivamente vegetativa.

EZIOPATOGENESI

Le cause della demenza di Alzheimer non sono ancora note.

In una piccola percentuale di casi sono in gioco fattori di ordine genetico : state individuate alterazioni a carico del cromosoma 21 (gene della proteina precursore dell'amiloide-APP), del cromosoma 14 (gene che codifica per la presenilina 1) e del cromosoma 1 (gene che codifica per la presenilina 2).

Tali casi, a carattere familiare, hanno in genere esordio in epoca presenile (< 65 anni) ed un decorso piuttosto tumultuoso.

Nella forma sporadica, di gran lunga la più frequente e ad esordio tardivo, una maggiore suscettibilità a contrarre la malattia sarebbe legata alla presenza dell'allele $\epsilon 4$ dell'apolipoproteina E (ApoE), localizzato sul cromosoma 19.

L'ApoE è la principale apolipoproteina presente nel cervello ed è implicata nella riparazione neuronale e nelle interazioni tra cellule nervose e cellule gliali.

Nella forma sporadica sono stati ipotizzati svariati meccanismi etiopatogenetici:

- meccanismi infiammatori ed autoimmuni
- iperproduzione di radicali liberi
- agenti infettivi (virus lenti)
- deficit estrogenico e/o del Nerve Growth Factor.

Altri fattori di rischio, per altro non modificabili, sarebbero l'età, il livello di scolarità ed il sesso.

Tali fattori si traducono in una deposizione nel cervello di sostanza beta-amiloide e nella comparsa di tipiche alterazioni anatomo-patologiche quali le placche senili ed i gomitoli neurofibrillari. Si ha inoltre perdita di neuroni e rarefazione delle sinapsi. Si evidenziano infine alcuni deficit neurotrasmettitoriali (colinergici, noradrenergici e serotoninergici).

Tra essi quello più rilevante è il deficit colinergico.

Entriamo adesso in qualche dettaglio.

Quali che siano i meccanismi etiopatogenetici (infiammatori, ossidativi, virali, ecc.) sembra comunque che la via comune, attraverso la quale si perviene alle caratteristiche alterazioni anatomopatologiche e quindi alla sintomatologia clinica, sia rappresentata da una iperproduzione e precipitazione di una proteina anomala (beta-amiloide 42: $A\beta$ 42) nel tessuto nervoso.

Tale sostanza origina dal catabolismo della *proteina precursore dell'amiloide (Amiloid Precursor Protein = APP)*, che è una proteina transmembrana fisiologicamente presente nel tessuto nervoso.

La degradazione della APP è operata da sistemi enzimatici specifici, le secretasi. Nel soggetto normale tale degradazione, operata dalle α -secretasi porta alla formazione di un frammento di 40 aminoacidi, mentre nel soggetto con Alzheimer, ad opera della β -secretasi, si viene a formare un frammento a 42-43 aminoacidi, che ha tendenza a precipitare.

Da qui la formazione dapprima del "core" amiloideo e successivamente delle placche senili mature.

Le *placche senili*, che come abbiamo visto si formano a seguito della precipitazione di amiloide, sono formazioni di dimensioni variabili da 30-50 a 200-300 μ m, caratterizzate, nello stadio maturo, da un nucleo centrale di sostanza beta-amiloide, da presenza, all'esterno del nucleo amiloideo, di neuroni degenerati e da un mantello di cellule gliali reattive.

La sostanza β -amiloide si deposita anche nelle pareti dei vasi, determinando una tipica angiopatia, che viene definita "congolia", in quanto evidenziabile selettivamente con il Rosso Congo.

Un'altra alterazione presente nella malattia di Alzheimer è rappresentata dalla iperfosforilazione della proteina τ a livello dei microtubuli, che comporta la formazione di *filamenti elicoidali accoppiati* (Paired Helicoidal Filaments – PHF).

Tali filamenti, all'interno del neurone, si evidenziano sottoforma di *grovigli neurofibrillari* (Neuro Fibrillary Tangles – NFT), con conseguente morte neuronale.

In relazione alle alterazioni anatomo-patologiche in precedenza descritte, il cervello dei pazienti con malattia di Alzheimer va incontro ad una marcata atrofia, dovuta a perdita di neuroni, che inizia in corrispondenza della regione dell'ippocampo, per estendersi successivamente alle regioni parieto-temporali, frontali e quindi a tutte le strutture encefaliche. Tale perdita di neuroni si evidenzia, all'esame macroscopico dell'encefalo, sottoforma di atrofia cerebrale, con assottigliamento delle circonvoluzioni e maggiore profondità delle scissure.