



ORDINE PROVINCIALE
DEI MEDICI CHIRURGHI
E DEGLI ODONTOIATRI DI
BOLOGNA

APPROCCIO MULTIDIMENSIONALE DELLA DEMENZA: PREVENZIONE, ASPETTI CLINICI, RIABILITATIVI E DIFFERENZE DI GENERE

Sabato 18 Novembre 2023

*Demenza: classificazione ed epidemiologia. Fasi iniziali del declino
cognitivo*

Roberto Gallassi

Demenza: classificazione ed epidemiologia

Fasi iniziali del declino cognitivo

Termine Demenza / Demenze (70 eziologie)

Problema terminologico?

Problema sostanziale?

Termini analoghi / sinonimi /differenti?

TERMINI

- INVOLUZIONE MENTALE / COGNITIVA
- DETERIORAMENTO MENTALE
- DETERIORAMENTO COGNITIVO
- DECLINO COGNITIVO
- DISTURBO COGNITIVO
- **DISTURBO NEUROCOGNITIVO**

= DEMENZA?

DISTURBI COGNITIVI

DISTURBI ACQUISITI DELLE FUNZIONI COGNITIVE:

ATTENZIONE (VIGILANZA)

MEMORIA /APPRENDIMENTO

FUNZIONI ESECUTIVE

LINGUAGGIO

PERCEZIONE (GNOSIE)

ABILITA' VISUO-SPAZIALI

MOVIMENTO (PRASSIE)

**COGNIZIONE SOCIALE (COMPORTAMENTO / RICONOSCIMENTO
DELLE EMOZIONI / TEORIA DELLA MENTE: capacità di valutare stato
mentale / esperienza altrui)**

***Diagnostic and Statistical Manual of Mental
Disorders, Fifth Edition, DSM-5, 2013,
American Psychiatric Association
DSM-5-TR, 2023***

DISTURBI NEUROCOGNITIVI (DNC)

Gruppo di disturbi in cui il deficit clinico primario è nella funzione cognitiva e rappresenta un declino rispetto al livello di funzionamento precedentemente raggiunto

Deficit cognitivi sono presenti nella maggior parte dei disturbi mentali es. schizofrenia /depressione), ma solo i disturbi le cui caratteristiche di base sono cognitive sono inclusi nella categoria DNC

La demenza è compresa sotto l'entità denominata DNC maggiore

Termine demenza non è precluso nei sottotipi eziologici in cui tale termine è standard (es. demenza di Alzheimer) / può essere utilizzato in contesti in cui medici e pazienti sono abituati ad usarlo

DISTURBI NEUROCOGNITIVI (DNC)

Termine ampiamente utilizzato e preferito per condizioni che colpiscono individui più giovani (es. compromissione secondaria a trauma cranico o infezione da HIV)

Definizione di DNC maggiore è più ampia di quella di demenza: individui con un declino significativo in una singola area possono ricevere questa diagnosi, in particolare nella categoria di Disturbo Amnestico (DSM-4) che ora può essere diagnosticato come DNC maggiore dovuto ad un'altra condizione medica e per i quali non dovrebbe essere utilizzato il termine *demenza*

DSM-5 riconosce un livello meno grave di compromissione cognitiva:
DNC lieve

DNC LIEVE

A. Evidenza modesto declino da un precedente livello di prestazione in uno o più domini cognitivi

1. Preoccupazione dell'individuo, di un informatore o del clinico

2. Significativa compromissione della performance cognitiva (test neuropsicologici standardizzati)

B. I deficit cognitivi non interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane ADL e anche nelle IADL ma richiedono uno sforzo maggiore, strategie compensatorie o adattamento

C. I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium e non sono spiegati da altro disturbo mentale (es. depressione maggiore / schizofrenia)

DNC MAGGIORE

A. Evidenza significativo declino da un precedente livello di prestazione in un uno o più domini cognitivi

1. *Preoccupazione dell'individuo, di un informatore o del clinico*

2. *Significativa compromissione della performance cognitiva (test neuropsicologici standardizzati)*

B. I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane (es. necessità di assistenza nelle IADL)

C. I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium e non sono spiegati da altro disturbo mentale (es. depressione maggiore / schizofrenia)

DISTURBI NEUROCOGNITIVI (DNC)

- CRITERI DIAGNOSTICI PER DNC MAGGIORE E LIEVE
- CRITERI DIAGNOSTICI PER I SOTTOTIPI DIAGNOSTICI
- DIAGNOSI DIFFERENZIALE
- FATTORI DI RISCHIO E PROGNOSI
- COMORBILITA'
- BIOMARKER
- DEFINIZIONE OPERATIVA (SINTOMI / OSSERVAZIONI)
COMPROMISSIONE AREE COGNITIVE /ATTIVITA' QUOTIDIANE /
SOGLIE CLINICHE /
FORME LIEVE / MODERATA / GRAVE

Conversione DNC da lieve a maggiore

Può essere difficile e talora arbitrario discriminare, soprattutto rispetto agli individui ad alto funzionamento per i quali la riserva cognitiva e funzionale maschera per più tempo l'evidenza di un deficit cognitivo iniziale già presente

Discorso analogo vale per pazienti a basso funzionamento intellettuale / cognitivo o molto anziani per i quali può essere difficoltoso individuare un ulteriore peggioramento delle autonomie rispetto al livello precedente.

DNC maggiore di grado lieve (CDR 0,5 -1) ?

Difficoltà diagnostiche e di stadiazione: limiti CDR, MMSE (falsi negativi; molto specifico poco sensibile; ADL / IADL

DNC TIPI DIAGNOSTICI

(DELIRIUM)

- **DOVUTO A MALATTIA DI ALZHEIMER**
- **DEMENZA VASCOLARE**
- **DEMENZA A CORPI DI LEWY**
- **DEMENZA FRONTOTEMPORALE**
- **DOVUTO A MORBO DI PARKINSON**
- **DOVUTO A MALATTIA DI HUNTIGTON**
- **DOVUTO A TRAUMA CRANICO**
- **INDOTTO DA SOSTANZE / FARMACI**
- **DOVUTO A INFEZIONE HIV**
- **DOVUTO A MALATTIE DA PRIONI**
- **DOVUTO AD ALTRA CONDIZIONE MEDICA**
- **DOVUTO AD EZIOLOGIE MOLTEPLICI**

DNC TIPI DIAGNOSTICI

- **Primarie / secondarie**
- **Forme irreversibili / reversibili /trattabili**
- **Forme corticali / sottocorticali**

TIPO DNC: EZIOLOGIA

DEGENERATIVA (IRREVERSIBILI):

- **Alzheimer/ forma tipica**
- **Forme atipiche: AD variante frontale / AD variante posteriore (Atrofia corticale posteriore, PCA) / Afasia primaria progressiva – variante logopenica, PPA)**
- **Lewy Body**
- **Demenza fronto-temporale variante comportamentale / Afasia primaria progressiva non fluente /demenza semantica / forma logopenica /**
- **Parkinson-Demenza / Parkinsonismi (Paralisi sopranucleare progressiva, atrofia multistemica, degenerazione corticobasale)**
- **corea Huntington / Sclerosi laterale amiotrofica /**

DNC: EZIOLOGIA

FORME SECONDARIE / TRATTABILI / REVERSIBILI

TRAUMATICA / MECCANICA (neoplasie, anche meningiomi) / ematomi / lesioni occupanti spazio / **idrocefalo normoteso**)

MEDICA (metabolica/ idroelettrolitica / disendocrina / carenziale / malattie cardiopolmonari / OSAS / TOSSICA (CO / alcolica / farmaci / intossicazioni)

INFETTIVA (meningiti/ ascessi /HIV) / neurosifilide)

INFIAMMATORIA (SM) / PRIONI)

DIAGNOSI DIFFERENZIALI: DEPRESSIONE (PSEUDODEMENZA) / DISTURBI COGNITIVI SOGGETTIVI

EPIDEMIOLOGIA DEMENZE

Recenti stime di prevalenza nel mondo: 50 milioni di soggetti affetti 130 milioni entro i prossimi trent'anni

DSM-5: prevalenza globale demenza di circa l'1-2% popolazione ≥ 65 anni e fino al 30% a 85 anni. In generale, quindi, l'età è il fattore di rischio principale

In Italia si stima che siano 600.000 casi di demenza corrispondenti a circa il 20% della popolazione > 65 / percentuale simile forme lievi

AD 70-75% / esordio > 65 aa 95%. Altre forme neurodegenerative, quali la malattia a corpi di Lewy o demenze fronto-temporali, meno del 20% delle demenze. AD precoce: maggiore incidenza di familiarità / 5-10%: mutazioni specifiche APP (PSEN 1 e 2); altri fattori rischio: trisomia 21, allele APOE epsilon4 omozigote

EPIDEMIOLOGIA DEMENZE

AD esordio precoce: maggiore eterogeneità clinica e maggior frequenza di forme atipiche (22-64%): mioclono / paraparesi spastica, s. pseudobulbare

AD esordio tardivo: fattori rischio: età / trauma cranico / pesticidi / tossici ambientali / stili di vita (dieta / attività fisica) / APOE epsilon4 anche eterozigote. **Fattore protettivo:** riserva cognitiva

Sindromi Amnesiche progressive non AD:

Suspected Non Alzheimer Pathology (SNAP)

Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy (LATE): 20% > 80
decorso più lento e graduale

EPIDEMIOLOGIA DEMENZE

DEMENZA VASCOLARE:

Seconda forma più comune di demenza dopo la AD, con una prevalenza stimata in Europa compresa tra il 15% e il 30%

MVI: 15- 18% di MCI

Forme miste(epidemiologia?)

Sindromi "Pre dementia"

Benign Senescent Forgetfulness (BSF) (Kral, 1969)

Age Associated Memory Impairment (AAMI) (Crook. et al., 1986)

Age Associated Cognitive Decline (AACD) (Levy, 1994)

Cognitive Impairment No Dementia (CIND) (Ebly et al, 1995)

Age Related Memory Decline (ARMD)

Age Related Cognitive Decline (ARCD)

Mild Cognitive Disorder (MCD)

Mild Neurocognitive Disorder (MND)

Questionable dementia (QD)

Mild Cognitive Impairment (MCI) (Petersen et al. 1999)

MCI (Petersen, 1999; 2011; 2018); Winblad et al., 2004

Sindrome clinica con possibili eziologie caratterizzata da:

Disturbi soggettivi cognitivi (+ memoria)

Confermati da un osservatore: cambiamento cognitivo / comportamentale rispetto a livello precedente

Test cognitivi di **screening globale nel range normale per età (es MMSE $\geq$ 26)**

Deficit neuropsicologici **settoriali <1.5 SD per età**

Assenza di criteri DSM per demenza

ADL non significativamente compromesse; possibili deficit settoriali IADL

= **soggetti non normali non dementi**

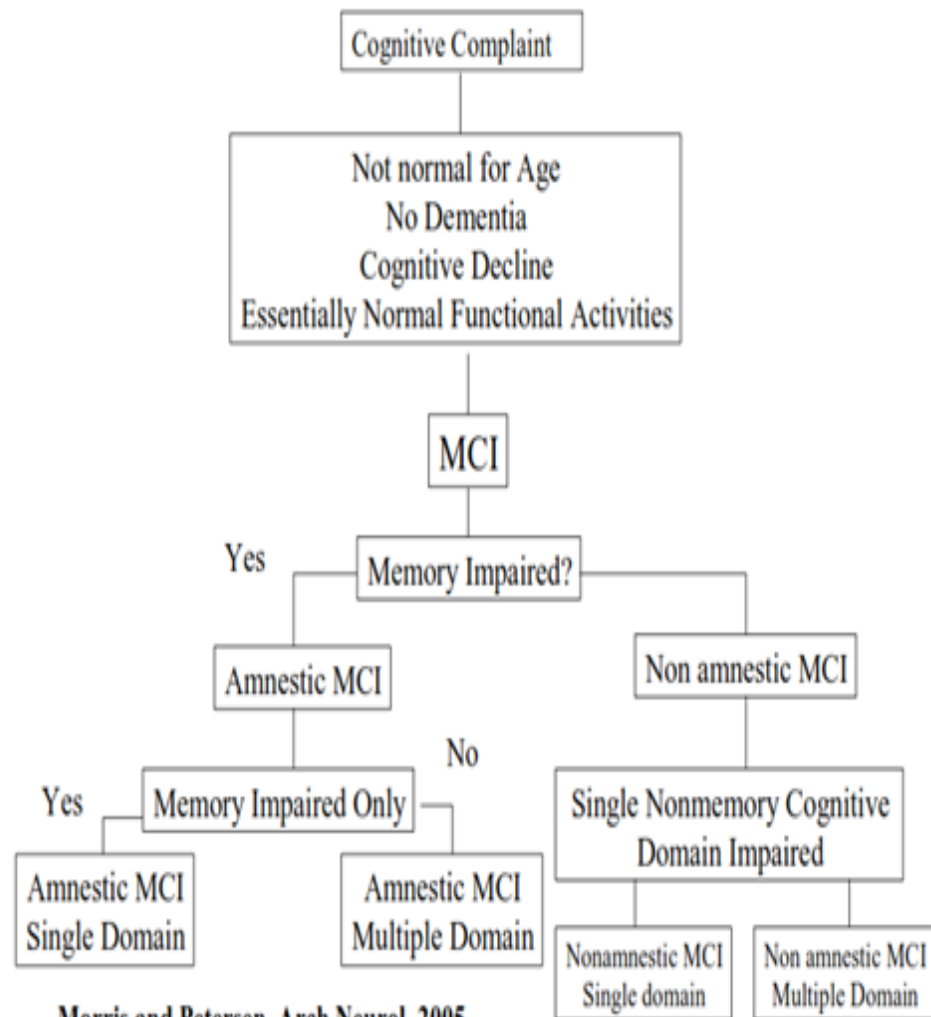
MCI

- A dominio singolo / multiplo
- Amnesico / non amnesico

Prevalenza dal 5,3 al 23,45%. In Italia: 16,1 incidenza 8,6-76,8 affetti
1000 persone / anno

Incidenza aumenta con l'età / bassa scolarità / presenza APOE epsilon4/
condizioni mediche: ipertensione, s. metabolica, BPCO, OSAS,
depressione, età avanzata

Tasso di conversione annua demenza : 10-20%; AD: 15-20%; percentuale
di ritorno alla condizione normale circa il 18-26% ; soggetti stabili nel
tempo



Morris and Petersen, Arch Neurol, 2005

SOTTOTIPI MCI

- *MCI amnesico singolo dominio*
- *MCI amnesico multi dominio*
- *MCI non amnesico singolo dominio*
- *MCI non amnesico multi dominio*

MCI Subtypes			
Clinical Classification	Etiology		
	Amnesic MCI	Degen- erative	Medical
		Vascular	Psychiatric conditions
	Single domain	AD	Depr
	Multiple domain	AD	Depr
Non-amnesic MCI	Single domain	FTD	
	Multiple domain	DLB	

MCI=mild cognitive impairment; AD=Alzheimer's disease; Depr=depression; VaD=vascular dementia; FTD=frontotemporal dementia; DLB=dementia with Lewy bodies.

Petersen R, Negash S. *CNS Spectr*. Vol 13, No 1. 2008.

Alzheimer's & Dementia 7 (2011) 270–279

The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease:
Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's
Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease
(Sterling et al, 2011)

International Working Group (IWG e IWG-2, Dubois et al, 2014)

Stadio 1: Preclinico (presintomatici) AD: asintomatici /assenza alterazioni test cognitivi e marker positivi per patologia amiloide

Stadio 2: Prodromico AD: deficit di memoria episodica isolata o altri deficit (non dementi) e marker positivi; MCI-AD

Stadio 3: AD dementia + biomarker positivi

A (patologia amiloide) / T (patologia Tau / N (neurodegenerazione) Jack et al, 2018
Diagnosi iniziale AD A + T

Markers rischio progressione MCI

Markers di neuroimaging

- ridotto volume ippocampale; ridotta attivazione temporo-mesiale durante lo svolgimento di compiti memoria in Risonanza Magnetica funzionale
- uptake di F-18FDDNP (legante la beta-amiloide) alla PET in regione temporo-parietale e cingolata posteriore e in sede prefrontale mediale e cingolata anteriore

Markers neurobiologici

- genotipo dell'apolipoproteina E-epsilon4 / mutazioni genetiche (APP, PS1 / PS2) < 65 aa
- Beta amiloide / Tau fosforilata liquor

Patologia AD

Riscontro significativamente alto di positività biomarker amiloide in soggetti indenni:

1/5 dei soggetti anziani senza demenza criteri per AD

1/3 moderata – severa patologia AD

Studi PET: patologia amiloide in circa 30% in soggetti anziani normali

Studi LCS frequenza dal 12 al 36%

Forme cliniche indistinguibili AD con altra patologia: amnesie degenerative attribuite a inclusioni TDP-3

Prudenza nell'etichettare come demente AD soggetto affetto da SCD o MCI sulla base dei soli parametri biologici

Neuroimaging: raramente viene valutata la comorbidità di alterazioni cerebrali patologiche vascolari e degenerative: *forme miste*

DISTURBO COGNITIVO SOGGETTIVO (Subjective Cognitive Decline: SCD, Jansen, 2014)

Fase Preclinica / preMCI?

Entità eterogenea / well worried delle loro prestazioni mnesiche / attenzione / concentrazione / esecuzione operazioni concettuali

Ascendenti affetti da demenza

Conseguenze pratiche relazionali / lavorative

Working Group of SCD Initiative (2019):

Criteri d'inclusione:

- 1: declino soggettivo persistente rispetto a uno stato precedentemente normale e non correlato ad un evento acuto
2. Prestazioni normali in test cognitivi standardizzati per AD / MCI

DISTURBO COGNITIVO SOGGETTIVO (SCD)

Criteri d'esclusione:

- 1 presenza di diagnosi di MCI, AD prodromica o demenza
 2. Condizione che non può essere spiegata da malattia psichiatrica (no sintomi di depressione / ansia che non raggiungono una soglia di un vero disturbo), neurologica, disturbo medico, farmaci o sostanze
- 6 % / anno SCD → MCI ; 2,3% → Demenza (Mitchell, 2014)

Cause

1. vissuto soggettivo negativo di invecchiamento fisiologico
2. condizione patologica incipiente ben compensata (riserva cognitiva).
3. particolare eccessiva polarizzazione sulle performance cognitive (forma particolare di sintomo somatico?)

CONCLUSIONI

- 1. RILEVANZA EPIDEMIOLOGICA DELLE DEMENZE IN COSTANTE AUMENTO PER INVECCHIAMENTO DELLA POPOLAZIONE**
- 2. CLASSIFICAZIONE / DIAGNOSI di DEMENZA: QUALCHE PROGRESSO CON MIGLIORAMENTO MARKER MA GIUDIZIO CLINICO COMPLESSIVO RESTA ANCORA FONDAMENTALE**
- 3. ATTENZIONE AI FALSI NEGATIVI (MMSE! CONTROLLI TROPPO DIFFERITI)
ATTENZIONE AI FALSI POSITIVI (COMORBILITA' / DEPRESSIONE /DELIRIUM)
CAUTELA VALORE SINGOLO MARKER**
- 4.LIMITE: APPROCCIO TERAPEUTICO PURTROPPO ANCORA DELUDENTE!!!**



ORDINE PROVINCIALE
DEI MEDICI CHIRURGI
E DEGLI ODONTOIATRI DI
BOLOGNA

APPROCCIO MULTIDIMENSIONALE DELLA DEMENZA: PREVENZIONE, ASPETTI CLINICI, RIABILITATIVI E DIFFERENZE DI GENERE

Sabato 18 Novembre 2023

*Demenza: classificazione ed epidemiologia. Fasi iniziali del declino
cognitivo*

Roberto Gallassi

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!