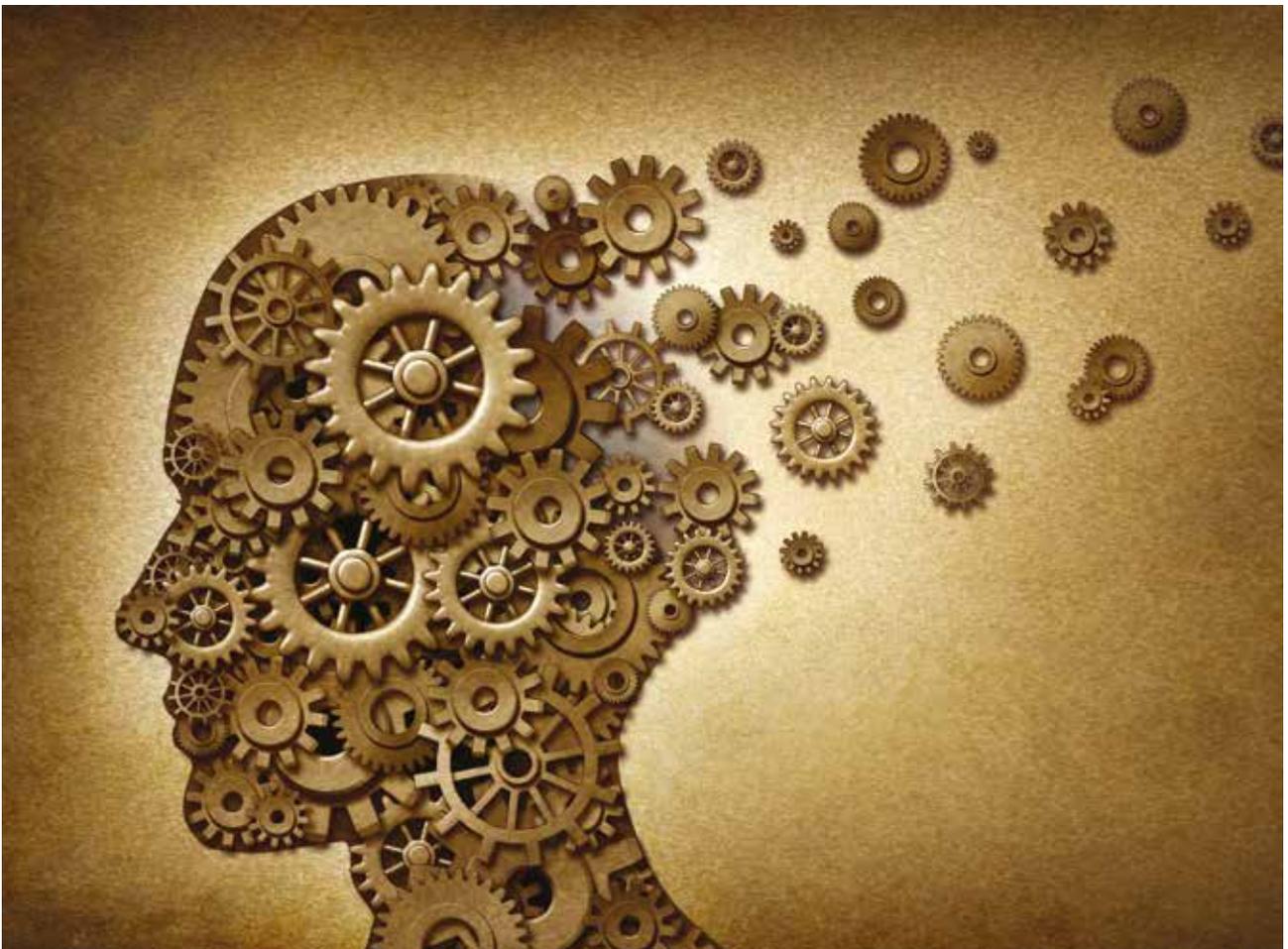


N

NEUROLOGIA

È possibile prevenire l'involuzione senile? Il dramma della demenza

Alessio Pietrella, Giovanna Masone Iacobucci



Negli ultimi cinquant'anni l'evoluzione demografica ha modificato l'aspettativa della vita media della popolazione e con il conseguente invecchiamento si è assistito ad un proporzionale aumento delle malattie croniche, tra cui la demenza. Si stima che in Europa il numero dei casi di demenza andrà ad aumentare fino a raggiungere 16.2 milioni nel 2050

Su scala mondiale si registrano quasi 10 milioni di nuovi casi all'anno di malattia di Alzheimer, vale a dire un nuovo caso ogni 3,2 secondi. Nel 2017, ci sono stati 4,9 milioni di nuovi casi di demenza (il 49% del totale) in Asia, 2,5 milioni (25%) in Europa, 1,7 milioni (18%) nelle Americhe, e 0,8 milioni (8%) in Africa.

I costi indotti da questa patologia sono altissimi. Le recenti linee guida europee per la sola malattia di Alzheimer stimano in 21.000 euro/anno il costo per le cure di una persona con demenza. Il costo totale in Europa è intorno ai 141 miliardi di euro per anno, di cui il 56% è rappresentato dalle cure informali.

Per demenza si intende una sindrome acquisita caratterizzata da un progressivo deterioramento delle funzioni cognitive, che inizialmente di solito inizia con la compromissione della memoria per fatti recenti, ma con il progredire della patologia va ad interessare altre funzioni, quali il linguaggio, la capacità di ragionamento, il problem solving, le funzioni esecutive e prassiche di entità tale da interferire con il re-

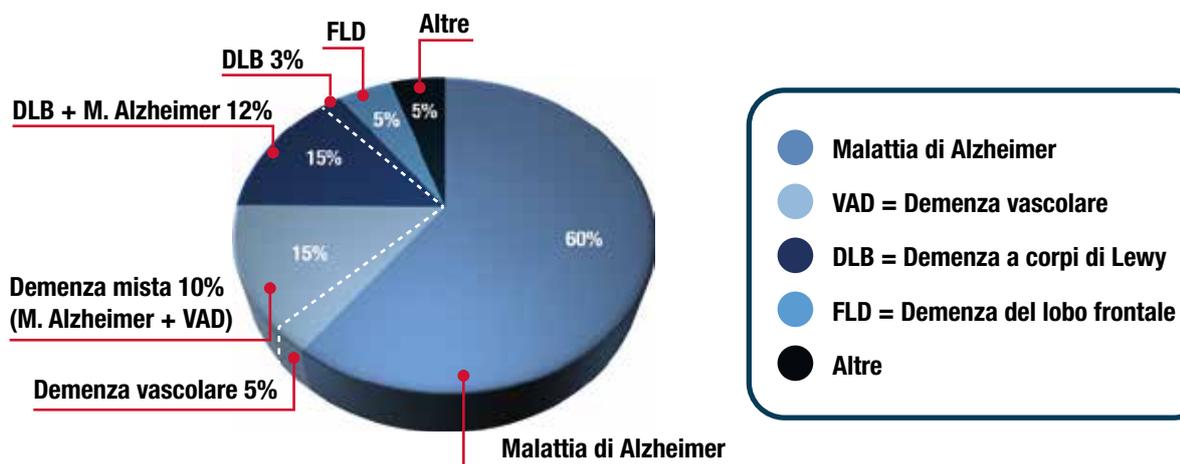
golare ed abituale svolgimento delle comuni attività quotidiane in ambito sociale e lavorativo.

Questi deficit sono di entità tale da interferire con il regolare ed abituale svolgimento delle normali attività della vita quotidiana fino a rendere il soggetto, nelle fasi avanzate della malattia, incapace di poter eseguire autonomamente anche le più semplici azioni, quali vestirsi, lavarsi, guidare l'automobile, cucinare, ecc.

La malattia di Alzheimer rappresenta la forma più comune di demenza (50-55 %), la seconda per frequenza è quella vascolare (20-25%), seguite dalle forme miste e dalle forme più rare. È bene sottolineare che fra queste ultime ci sono forme secondarie ad anomalie strutturali del cervello (idrocefalo normoteso, ematoma subdurale), a disturbi endocrino/metabolici (ipotiroidismo, deficit vitamina B12 o folati) o all'esposizione a sostanze tossiche (metalli pesanti) che se diagnosticate precocemente sarebbero suscettibili di trattamento e quindi potenzialmente reversibili.

Purtroppo assistiamo ancora oggi, anche se fortunatamente sempre meno di frequente, ad un atteggiamento di tipo nichilistico terapeutico e di stigma nei confronti del soggetto deteriorato: questo tipo di modalità di porsi di fronte al problema può ostacolare il raggiungimento di una diagnosi precoce.

Prevalenza delle varie forme di demenza



Mentre porre una corretta diagnosi in tempi brevi è di fondamentale importanza per una serie di ragioni:

- individuare quelle forme curabili e quindi potenzialmente reversibili se trattate precocemente;
- intervenire sui fattori di rischio di progressione modificabili quali: lo stile di vita, i fattori di rischio vascolare, l'obesità, l'isolamento sociale, ecc;
- iniziare precocemente un trattamento mirato;
- stimolare l'utilizzo la cosiddetta riserva cognitiva neuronale;
- prospettare al malato ed ai familiari la possibile evoluzione della patologia in modo di programmare le scelte di vita future;
- consigliare i familiari riguardo le modalità di prevenzione e gestione di eventuali disturbi del comportamento.

Fatte queste premesse è facile capire quanto il compito di individuare i primissimi segni sia a carico del medico di base che grazie alla conoscenza del soggetto e ad una adeguata sensibilizzazione a tale problematica deve indirizzare il paziente allo specialista.

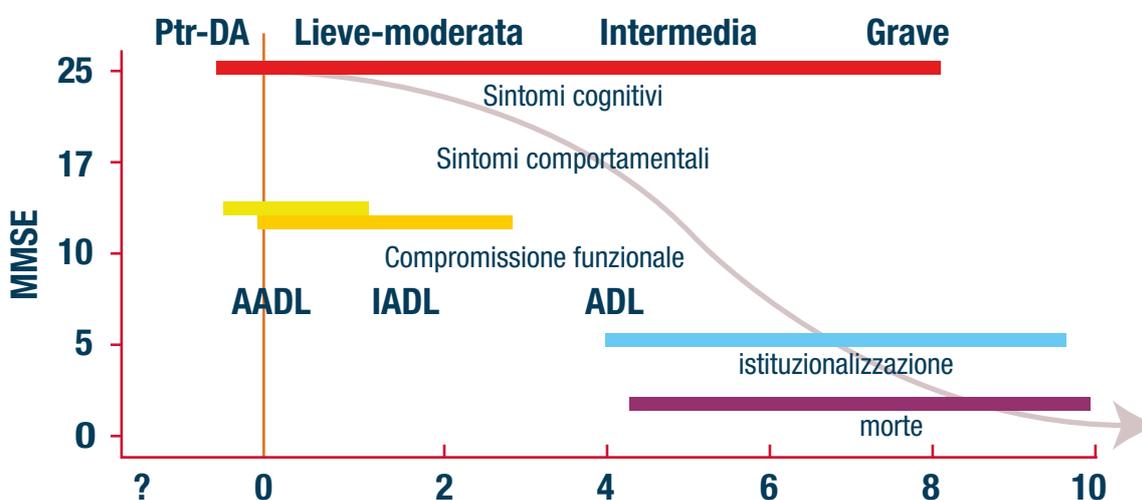
Nel caso della m. di Alzheimer, solitamente il dominio cognitivo ad essere precocemente interessato è la memoria per i fatti recenti: spesso il verificarsi di eventi stressanti, quali un lutto, il pensionamento oppure un periodo di ricovero in ospedale, rivestono un ruolo slatentizzante.

In tal modo una rilevante percentuale di pazienti vengono inizialmente scambiati per depressi e quindi trattati per anni con farmaci antidepressivi ed ansiolitici.

Purtroppo nel corso della malattia accanto ai sintomi neuropsicologici insorgono, nella quasi totalità dei casi, *sintomi di tipo comportamentale*, e fra questi fra i primi l'insonnia con l'inversione del ritmo sonno-veglia; la facile irascibilità che talora sfocia in accessi di etero ed autoaggressività; le allucinazioni che possono indurre sintomi di tipo paranoideo o la *sindrome di capgras* (che consiste nella ferma convinzione da parte del soggetto malato che le persone care siano sostituite da sosia perfetti); l'*acatisia* (ossia il bisogno di muoversi continuamente che può arrivare fino a vere e proprie fughe dal proprio domicilio) o la profonda apatia.

Secondo l'ipotesi amiloidea della genesi della m. di Alzheimer, un'eccessiva produzione di sostanza amiloide (per aumentata sintesi o ridotta clearance), determina un'abnorme fosforilazione della proteina tau, con deposizione di beta amiloide extracellulare e grovigli intracellulari neurofibrillari e conseguente disfunzione citoscheletrica e conseguente morte neuronale e progressiva riduzione della rete sinaptica che si traduce macroscopicamente in atrofia cerebrale, che inizia solitamente in sede temporo mesiale (atrofia ippocampale).

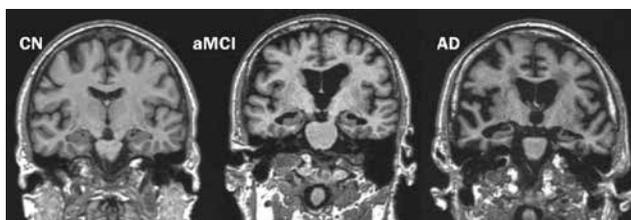
Storia naturale della DA



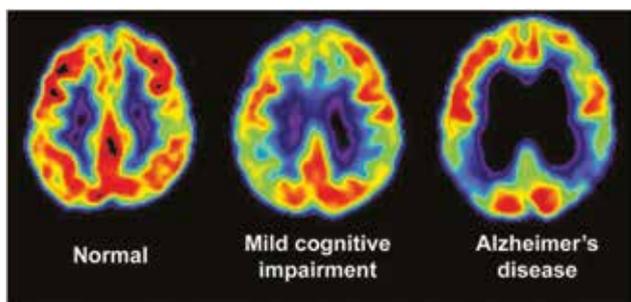
Modificata da Gauthier S. ed. *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*. 1996

L'iter diagnostico inizia con una accurata raccolta delle notizie anamnestiche ed un esame obiettivo, entrambi finalizzati alla individuazione delle forme trattabili ed alla diagnosi differenziale con le cosiddette "pseudodemenze" depressive.

Contribuiscono all'esclusione di tali forme le indagini ematochimiche (emocromo, glicemia, funzionalità epato/renale, elettroliti plasmatici, assetto tiroideo). Mentre per escludere alterazioni strutturali dell'encefalo andranno eseguite le neuroimmagini (TC o RMN encefalica); queste ultime contribuiranno anche ad evidenziare la presenza di atrofia ippocampale e corticale e l'eventuale presenza di segni di danno vascolare conseguente alla microangiopatia.



Nel caso ci si trovi di fronte ad una forma di demenza ad insorgenza particolarmente precoce o nei casi, la cui diagnosi sia ancora incerta, è indicato prescrivere indagini più approfondite, ed in particolare: la SPECT (tomografia ad emissione di fotone singolo) e la PET (tomografia ad emissione di positroni), che forniscono informazioni di tipo funzionale riguardanti l'utilizzo del glucosio da parte delle cellule neuronali: la dimostrazione di un ipometabolismo in specifiche sedi corticali è indicativo di ridotta funzionalità delle neurosinapsi.



Nell'iter diagnostico un posto di significativa rilevanza appartiene alla valutazione neuropsicologica, la quale offre un rapporto costi/ benefici nettamente favorevole rispetto alle altre procedure diagnostiche. È finalizzata a :

- confermare la presenza di deterioramento cognitivo;
- quantificarne l'entità;

- fornire una valutazione qualitativa per giungere alla diagnosi del tipo di demenza.

Si effettua mediante la somministrazione di determinate batterie e test che vanno ad esplorare i singoli domini cognitivi.

Si possono affiancare anche strumenti atti a valutare la presenza e l'entità dei **disturbi comportamentali**, in tali casi le informazioni vengono anche ottenute mediante interviste al caregiver.

Prospettive di terapia

Attualmente non esistono terapie che possano modificare la progressione della malattia di Alzheimer, ma abbiamo a disposizione farmaci che ne possono alleviare i sintomi e temporaneamente rallentare l'evoluzione: inibitori delle colinesterasi, indicati nella fase lieve/moderata agiscono aumentando la quantità di acetilcolina a disposizione nelle sinapsi migliorando temporaneamente la memoria, l'attenzione, l'apatia.

I loro principali effetti collaterali sono a carico dell'apparato gastrointestinale e possono causare bradicardia. La memantina, indicata nella fase avanzata, agisce regolando l'attività del neurotrasmettitore eccitatorio glutammato, e può migliorare le funzioni mentali e le performance nelle attività della vita quotidiana.



Vi sono evidenze a favore dell'utilizzo combinato di queste classi di farmaci nella fase moderato-severa di malattia. Per quando riguarda l'aspetto del controllo dei disturbi del comportamento, questi:

- rappresentano la causa più frequente di istituzionalizzazione;
- sono la maggiore fonte di stress per i caregivers;
- aumentano i costi dell'assistenza.

Va sottolineato che il primo approccio deve essere sempre quello non farmacologico; e ciò sia in considerazione della frequenza con la quale i farmaci possono determinare effetti collaterali anche potenzialmente molto gravi, sia considerando che nessuno delle migliaia di trial farmacologici effettuati abbia sicuramente dimostrato la superiorità di tale approccio rispetto a quello conservativo. Gli interventi non farmacologici sono di tipo comportamentale ed individualizzati sul singolo paziente; è stata dimostrata l'utilità, ad esempio della musicoterapia e dell'aromaterapia sulla agitazione, come pure di una attività fisica programmata e della pet therapy

Le classi di farmaci utilizzati nel trattamento di tali sintomi sono :

ansiolitici: si utilizzano benzodiazepine a breve emivita ed il loro uso va limitato nel tempo e valutato caso per caso, in considerazione del loro effetto negativo sulla memoria, sul tono muscolare con conseguente aumento del pericolo di cadute;

neurolettici: per il controllo dei sintomi deliranti e delle allucinazioni e per il loro potente effetto sedativo. Si preferisce utilizzare i cosiddetti atipici per i loro minori effetti "parkinsonizzanti" e periodicamente (ogni 2-3 mesi), va valutata la possibilità della loro sospensione, in quanto i sintomi sono generalmente transitori;

antidepressivi e stabilizzanti dell'umore: è preferibile usare gli inibitori del reuptake della serotonina e l'acido valproico.

ALCUNE NOTE DI SPERANZA

La prevenzione

"Ciò che fa bene al cuore, fa bene anche al cervello";

- mettere sotto controllo i fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, diabete, obesità, dislipidemia);
- abolire il fumo;
- fare regolarmente esercizio fisico aerobico (camminata veloce, corsa, bicicletta, nuoto, ecc);
- seguire una dieta equilibrata di tipo mediterraneo consumando in particolare frutta, verdura, olio di oliva;
- tenere in esercizio la mente (leggere libri, fare cruciverba, sudoku, puzzle, ecc.);
- continuare a mantenere e tessere nuove relazioni sociali.

Nuove possibili terapie

Alcuni trial farmacologici internazionali ed italiani, in fase di sperimentazione, stanno mostrando evidenze circa la reale efficacia dell'utilizzo di anticorpi monoclonali, e in particolare dell'aducanumab nel ridurre il carico di depositi di beta amiloide nel cervello.

Dimostrare che a tale riduzione possa poi conseguire un miglioramento dei sintomi cognitivi e se tale farmaco non sia causa di gravi effetti collaterali sarà compito di ulteriori fasi della sperimentazione.

