



Università degli Studi di Perugia

# Le Demenze

Prof. Paolo Calabresi

Corso Integrato di Neurologia

# Demenza

Disturbo delle funzioni intellettive acquisito e di natura organica, caratterizzato da compromissione della memoria a breve ed a lungo termine ed almeno una delle attività mentali primarie, quali il pensiero astratto, la capacità critica, il linguaggio e l'orientamento topografico, in assenza di alterazioni della coscienza e con significativa interferenza nell'attività lavorativa e nelle relazioni interpersonali  
(DSM-IV)

Classificazione

DEMENZE PRIMARIE

Malattia di Alzheimer

Demenza fronto-temporale

Malattia di Pick

Afasia primaria progressiva

Demenza semantica

Demenza fronto-temporale con amiotrofia

Demenza fronto-temporale e parkinsonismo associata al cr.17

Malattia a corpi di Lewy

## Classificazione

# DEMENZA ASSOCIATA A MALATTIE CON DEGENERAZIONE NEURONALE PRIMARIA

Malattia di Parkinson

Corea di Huntington

Paralisi Sopranucleare Progressiva

Degenerazione corticobasale

Degenerazione spino-cerebellare

Malattia di Hallervorden-Spatz

Epilessia mioclonica progressiva

# Classificazione

## DEMENZE DA DISTURBI ENDOCRINI E METABOLICI

Patologia tiroidea

Patologia paratiroidea

Patologia ipopituitarica

Malattie epatiche

Malattia di Wilson

Demenza dialitica

Uremia

# Classificazione

## DEMENZA E MALATTIE DA PRIONI

M. di Creutzfeld-Jacob

Kuru

M.di Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Insomnia familiare fatale

Variante della m. di Creutzfeld-Jacob

## DEMENZA DA IDROCEFALO NORMOTESO

## DEMENZA DA MALATTIE CARENZIALI

Sindrome di Korsakoff-Wernicke

Pellagra

Malattia di Marchiafava-Bignami

Deficit di vitamina B12

Deficit di folati

# Classificazione

## DEMENZA DA ENCEFALOPATIE TOSSICHE E DA FARMACI

### DEMENZA DA PATOLOGIA dell' ENCEFALO

Tumori cerebrali

Traumi cranici

Infezioni

Sindromi paraneoplastiche

Sclerosi multipla

M. di Whipple

### DEMENZA DA ENCEFALITI, MENINGITI, M.AUTOIMMUNI

Criptococosi

Neurosifilide

AIDS

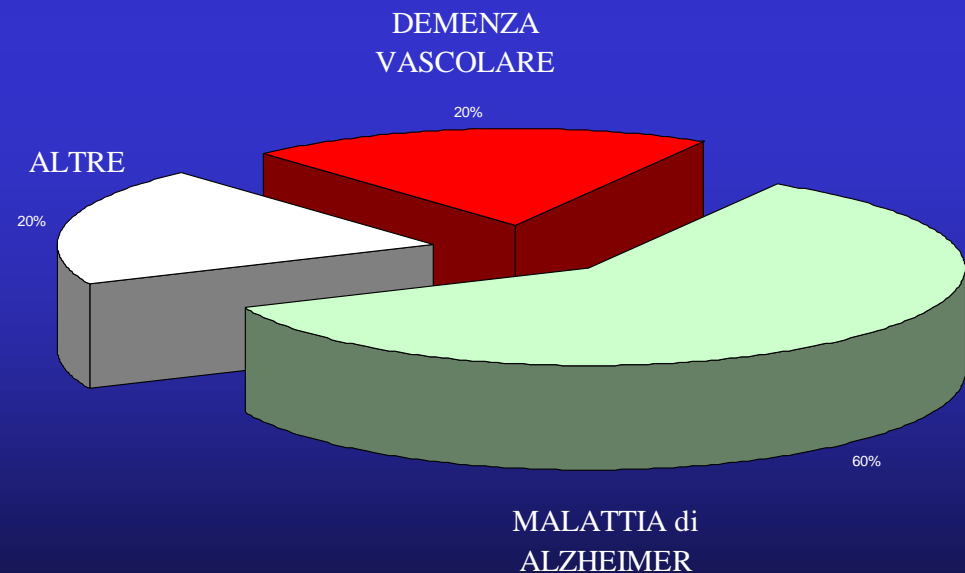
# Malattia di Alzheimer

## Epidemiologia e fattori di rischio

- ~ 55% di tutti i casi di demenza
- Prevalenza: 6,4%
- Principali fattori di rischio
  - Età
  - Sesso femminile.
  - Familiarità.
  - Traumi cranici
  - Genotipo APO E
  - Bassa scolarità (?)



*Alois Alzheimer*

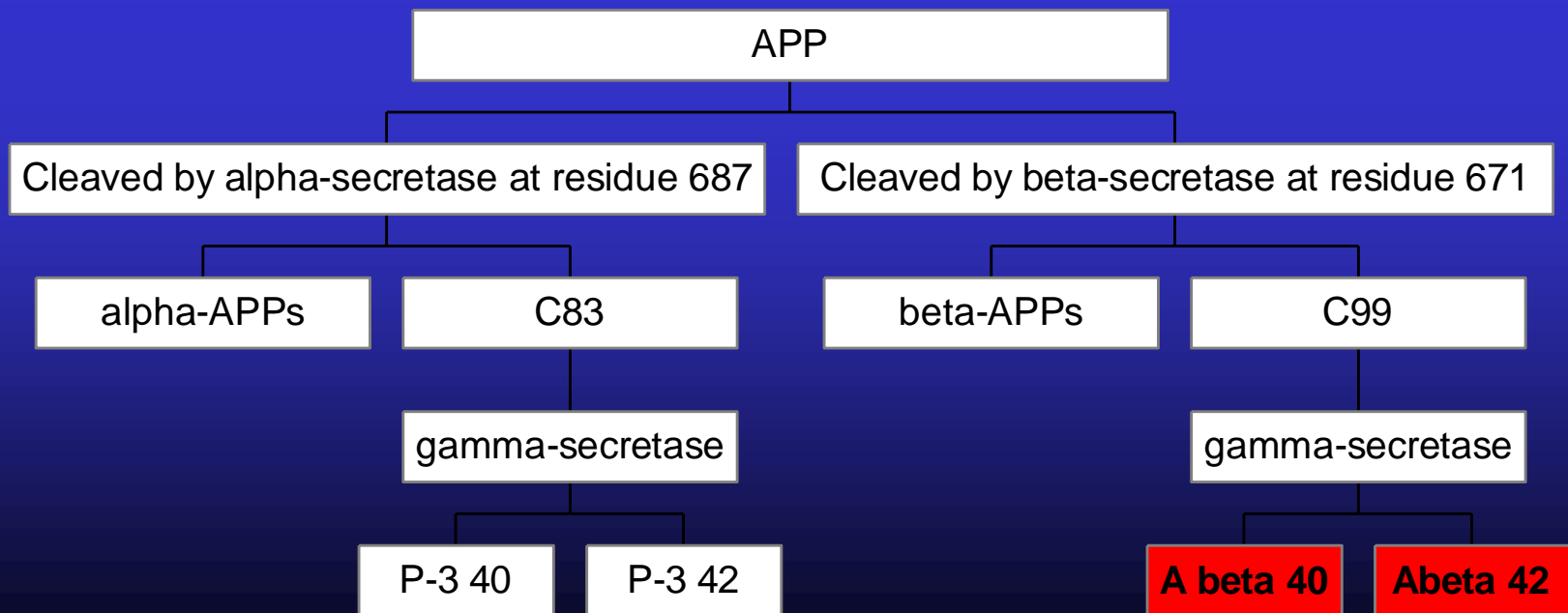




# Patogenesisi

## Amyloid Hypothesis

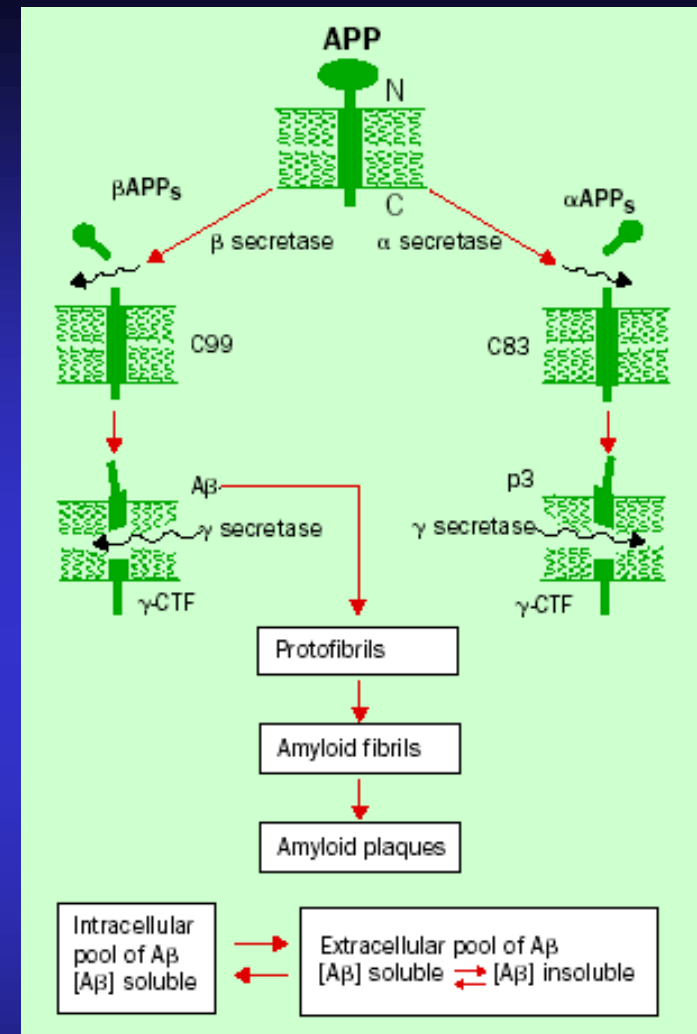
- The neurodegenerative process observed in AD brains is a series of events triggered by the *abnormal processing of the APP (amyloid precursor protein) that causes production, aggregation, deposition and toxicity of its A $\beta$  derivative*
- APP is a 770 residue ubiquitous glycosylated transmembrane protein that can be processed via two distinct processing pathways: the amyloidogenic and the non amyloidogenic pathway



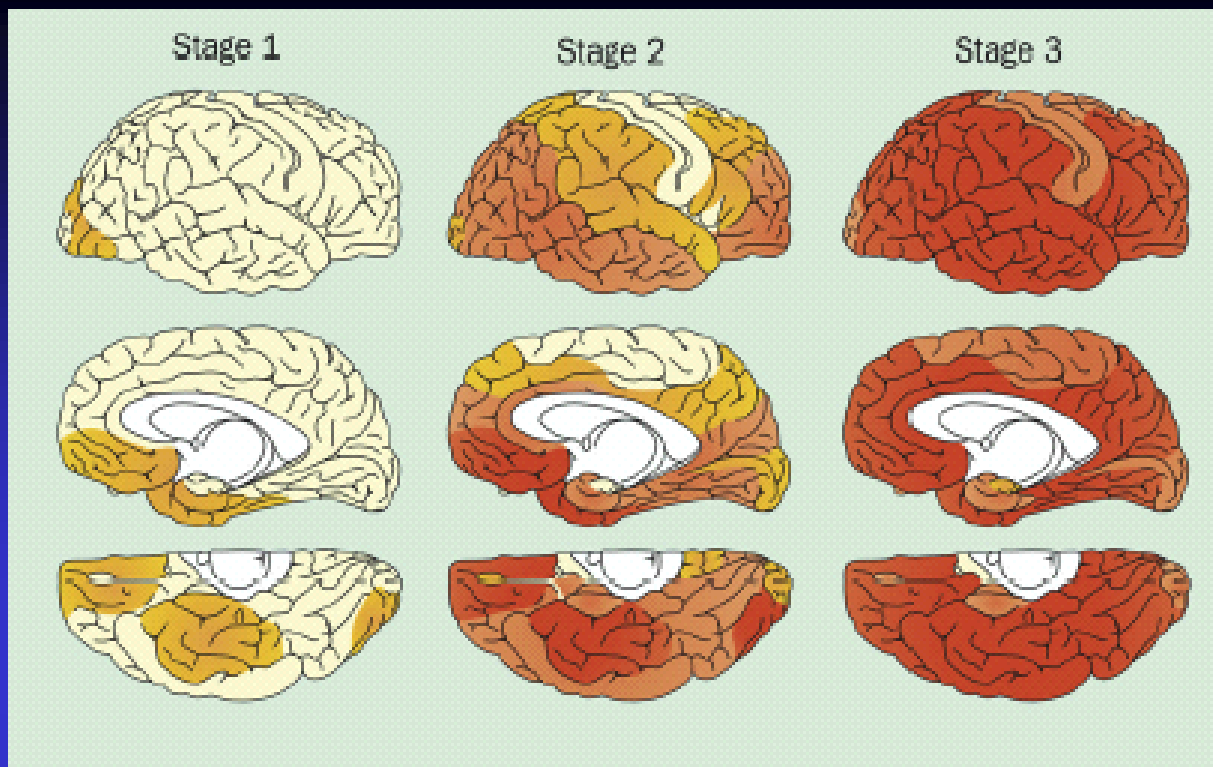
A $\beta$  has the propensity of **self aggregation** and facilitate **nucleation** dependent polymerization of the shorter form

## MECHANISM OF A $\beta$ TOXICITY

- Intracellular Ca<sup>2+</sup> accumulation
- Reactive Oxygen Species
- Nitric Oxide production
- Decreased membrane fluidity
- Redox active iron
- Inflammatory or autoimmune processes



APP processing pathways and formation of A $\beta$  peptide.



Evolution of amyloid deposits in AD.

From the analysis of the presence of amyloid in brains obtained at autopsy

three stages can be distinguished in

the gradual development of cortical amyloid deposition in AD.

Lancet Neurology, 2004

# Relations between vascular risk factors and Alzheimer's disease

## Reported risk factors for AD

---

### Heart-related risk factors

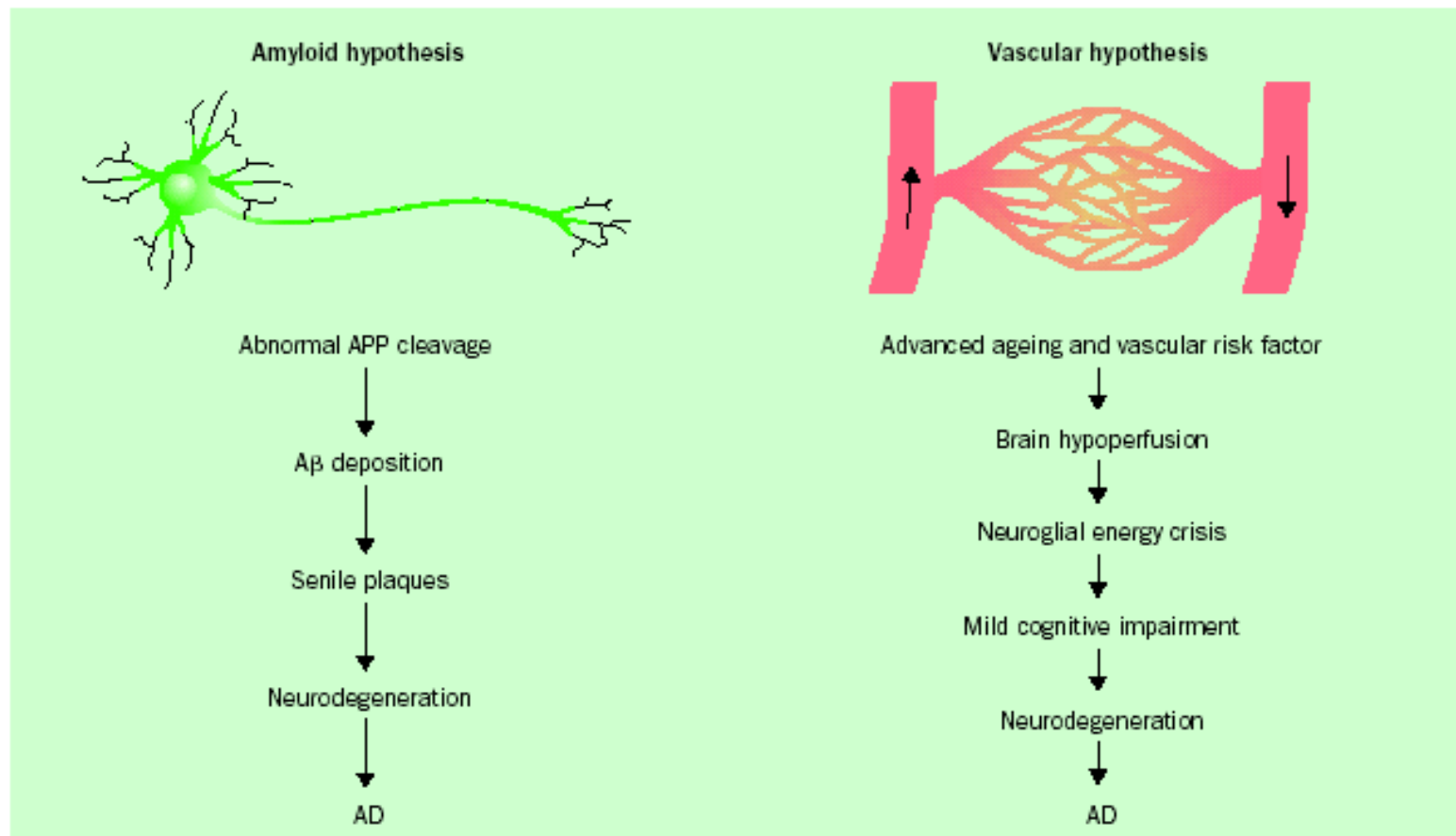
Congestive heart failure  
Cardiac arrhythmia  
Hypertension  
Hypotension  
Thrombotic episodes  
High concentrations of homocysteine in the serum  
Atrial fibrillation  
Presence of APOE  $\epsilon$ 4 allele  
Atherosclerosis

### Peripheral risk factors

Smoking  
Alcoholism  
High serum cholesterol  
High intake saturated fat  
Diabetes mellitus  
Haemorheological abnormalities  
High cholesterol concentrations in the plasma

### Brain-related risk factors

Ageing  
Ischaemic stroke  
Silent stroke  
Head injury  
Transient ischaemic attack  
Menopause  
Migraine  
Lower education  
Haemodynamic abnormalities  
Depression

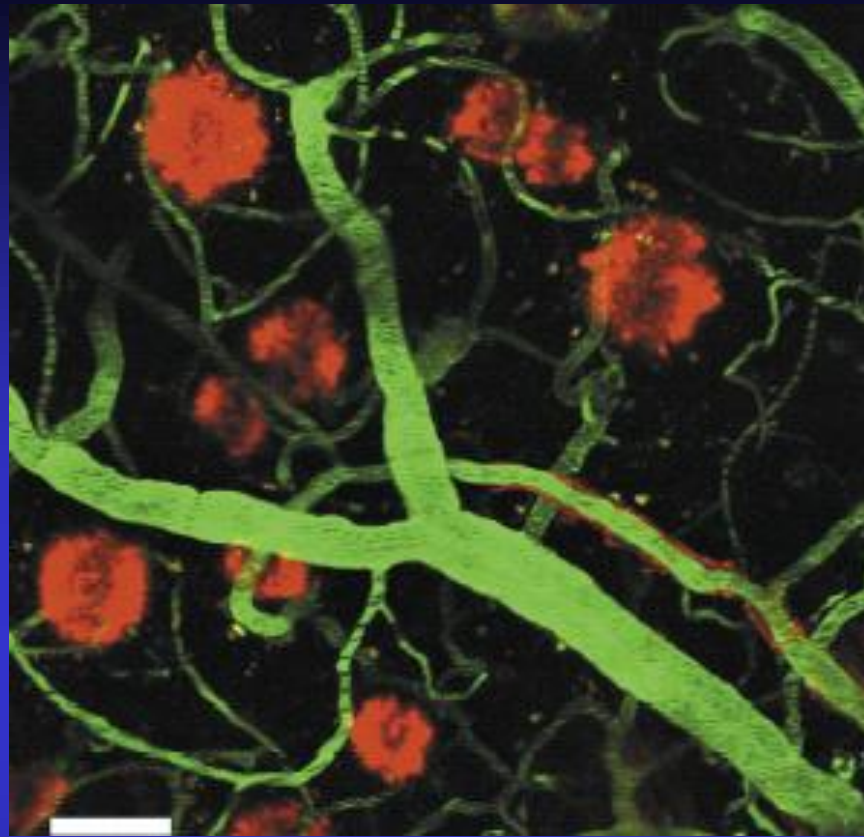


The presumed pathological pathway leading to the development of Alzheimer's disease according to the amyloid<sup>9</sup> or vascular hypothesis.<sup>28</sup>

## Genetica

# Geni implicati nella malattia di Alzheimer

- Mutazioni del gene dell'APP (cromosoma 21)
- Mutazione delle Preseniline I e II, implicate nella maturazione e trasporto intracellulare dell'APP. Mutazioni puntiformi facilitano l'attività delle secretasi ( $\beta$  e  $\gamma$ )
- Presenza dell'allele 4 dell'apolipoproteina E, coinvolta nella clearance della  $\beta$ -proteina. L'isoforma 4 sarebbe meno efficiente provocando accumulo e polimerizzazione dell' $A\beta$ .  
Il medesimo allele è fattore di rischio per la malattia sporadica.



Multiphoton microscopy of senile plaques in the brain of a live 21-month old transgenic APP mouse (Tg 2576).

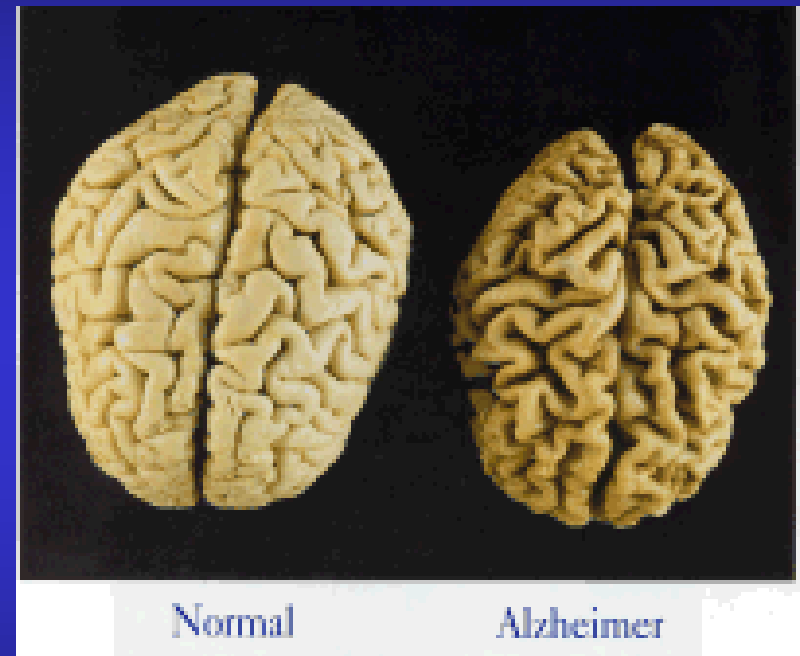
Lancet Neurology, 2004

# Neuropatologia

## Aspetto Macroscopico

Aspetto cerebrale  
diffusamente atrofico,  
circonvoluzioni cerebrali  
ristrette, solchi ampliati,  
allargamenti simmetrici di  
terzo ventricolo e ventricoli  
laterali.

Atrofia dell'ippocampo





# Neuropatologia

## Aspetto Microscopico

### Rarefazione neuronale

Perdita neuronale nella corteccia cerebrale, soprattutto del III e V strato del lobo frontale e temporale. Marcata perdita neuronale in alcuni nuclei sottocorticali quali nucleo basale di Meynert, locus coeruleus e nuclei dorsali del rafe

La degenerazione di questi nuclei a proiezione corticale diffusa contribuisce alla riduzione del contenuto neurotrasmettitoriale osservato nella corteccia cerebrale

# Neuropatologia

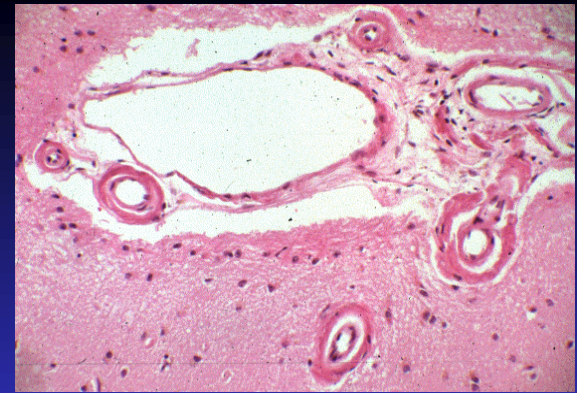
## Aspetto Microscopico

### Depositi di Amiloide:

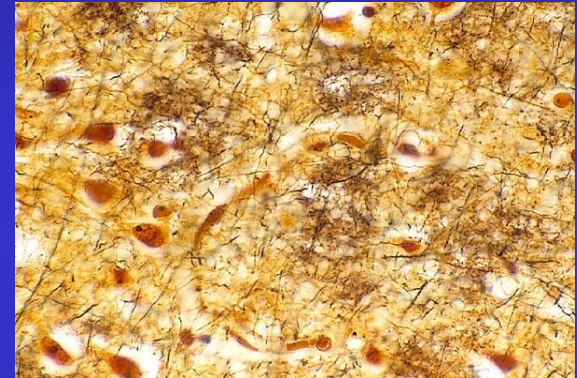
Angiopatia congofila: infiltrazione di amiloide nella tunica muscolare delle arterie meningehe e corticali

Placche diffuse: materiale amorfo, scarsamente strutturato di fibre di amiloide, visibile con tecniche di immunocitochimica

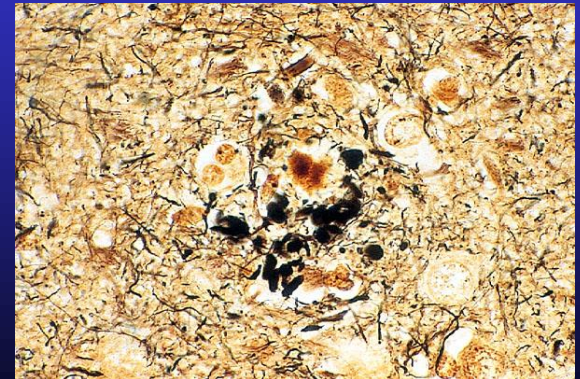
Placche neuritiche: parte centrale compatta di fibre di amiloide circondata di neuriti in degenerazione, astrociti e microglia



Angiopatia Congofila

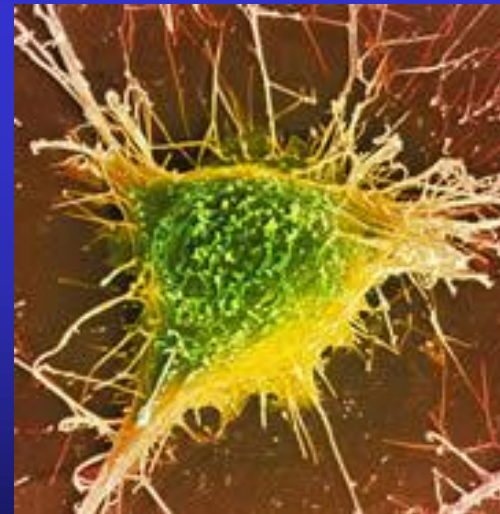
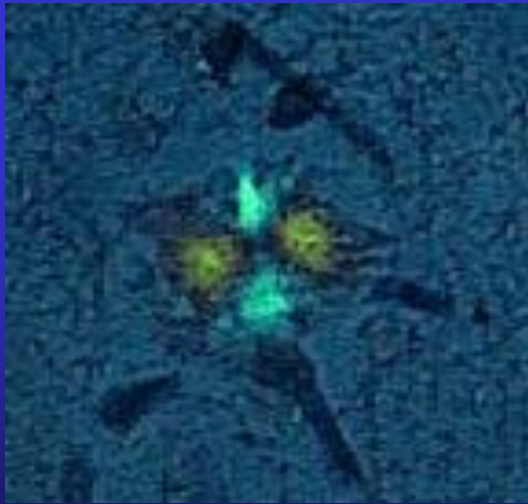
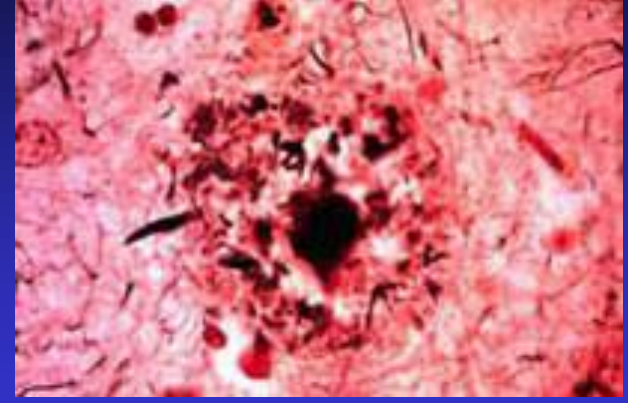
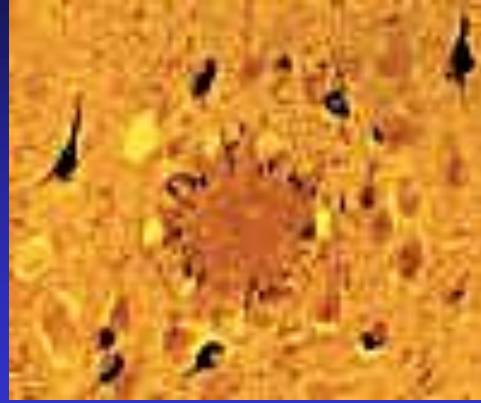
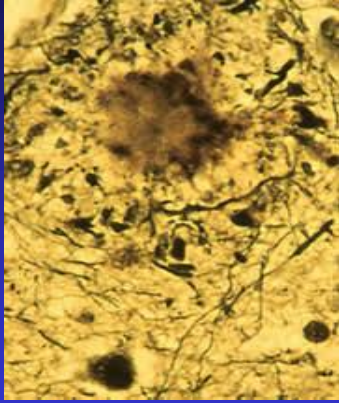


Placca Diffusa



Placca neuritica

# Amiloide



Amiloide

Amiloide

Microscopia a luce polarizzata  
Birifrangenza verde



# Neuropatologia

## Aspetto Microscopico

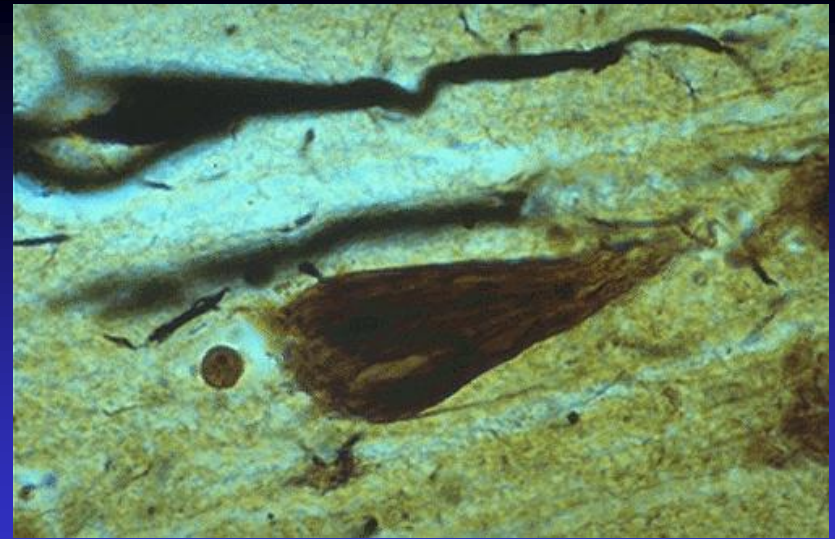
### Degenerazione

### Neurofibrillare:

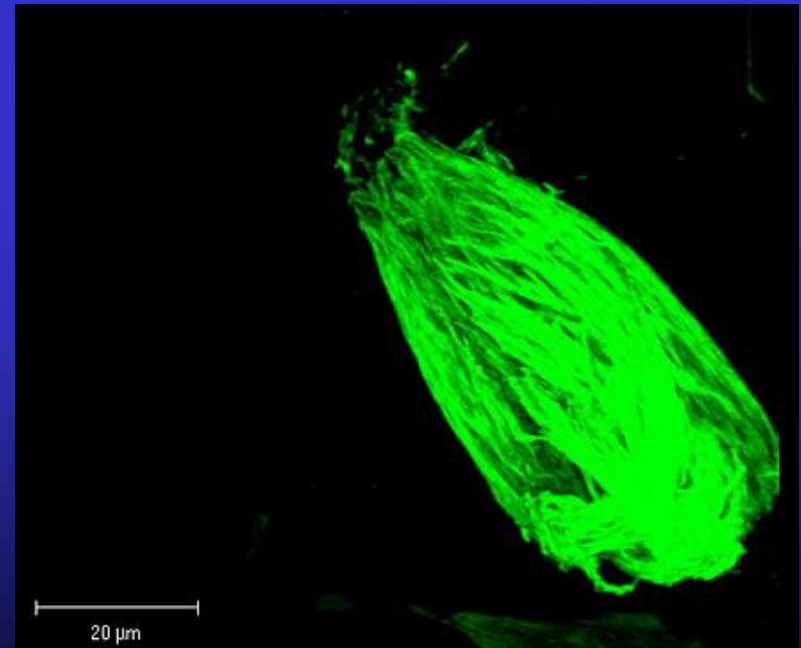
Formazione di filamenti ad elica intraneuronali denominati “neurofibrillary tangles” (NFT)

I filamenti sono costituiti da polimeri di proteina Tau il cui ruolo fisiologico è di promuovere la polimerizzazione della tubulina in microtubuli

Nei filamenti ad elica la proteina Tau è iperfosforilata rispetto alla forma normale



Neurofibrillary tangle, silver stain



Neurofibrillary tangle evidenced with monoclonal antibody 423

# Quadro Clinico

## Sintomi Cognitivi

### Esordio

Deficit Mnesici

Disorientamento temporale e spaziale

### Progressione

Aprassia

Afasia, alessia, agrafia

Deficit nel ragionamento astratto, di logica e di giudizio

Acalculia

Agnosia

Deficit visuo-spaziali

# Quadro Clinico

## Sintomi Non Cognitivi

### Alterazioni dell'umore

(depressione, euforia, labilità emotiva)

### Ansia

### Alterazioni della personalità

(indifferenza, apatia, disinibizione, irritabilità)

### Psicosi

(deliri paranoidei, strutturati, misidentificazioni, allucinazioni)

### Agitazione

(aggressività verbale o fisica, vocalizzazione persistente)

### Disturbi psicomotori

(vagabondaggio, affaccendamento afinalistico, acatisia)

### Sintomi neurovegetativi

(alterazioni del ritmo sonno-veglia, dell'appetito, del comportamento sessuale)

# Evoluzione

Completa autonomia



Perdita delle funzioni avanzate:

lavoro, hobby, relazioni con gli altri



Perdita delle funzioni strumentali:

gestire le finanze, la casa, i farmaci, utilizzare i mezzi di trasporto e di comunicazione



Perdita delle funzioni di base:

igiene personale, alimentarsi, vestirsi, muoversi in casa, mantenere la continenza



Dipendenza totale

# Diagnosi Differenziale

## Demenza

Insorgenza insidiosa

Progressione lenta

Paziente non consapevole

Pz sminuisce la disabilità

Mancanza di risposte

No precedenti psichiatrici

Rischio di suicidio basso

Peggioramenti notturni

Umore incongruo

## Pseudodemenza depressiva

Insorgenza improvvisa

Progressione rapida

Paziente consapevole

Enfasi della disabilità

Risposte globali ( “non so”)

Precedenti psichiatrici

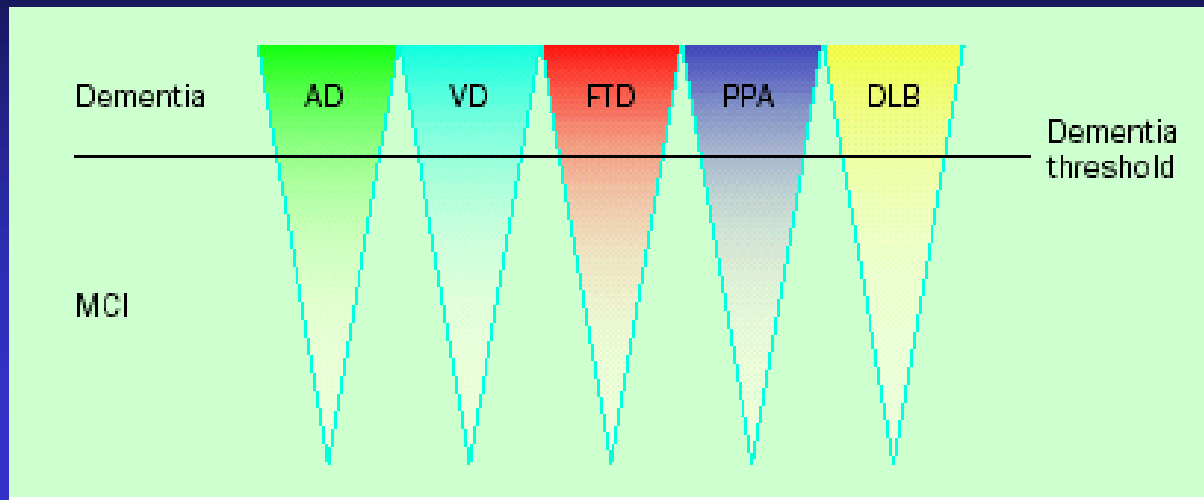
Rischio di suicidio elevato

Non variazioni notturne

Umore depresso



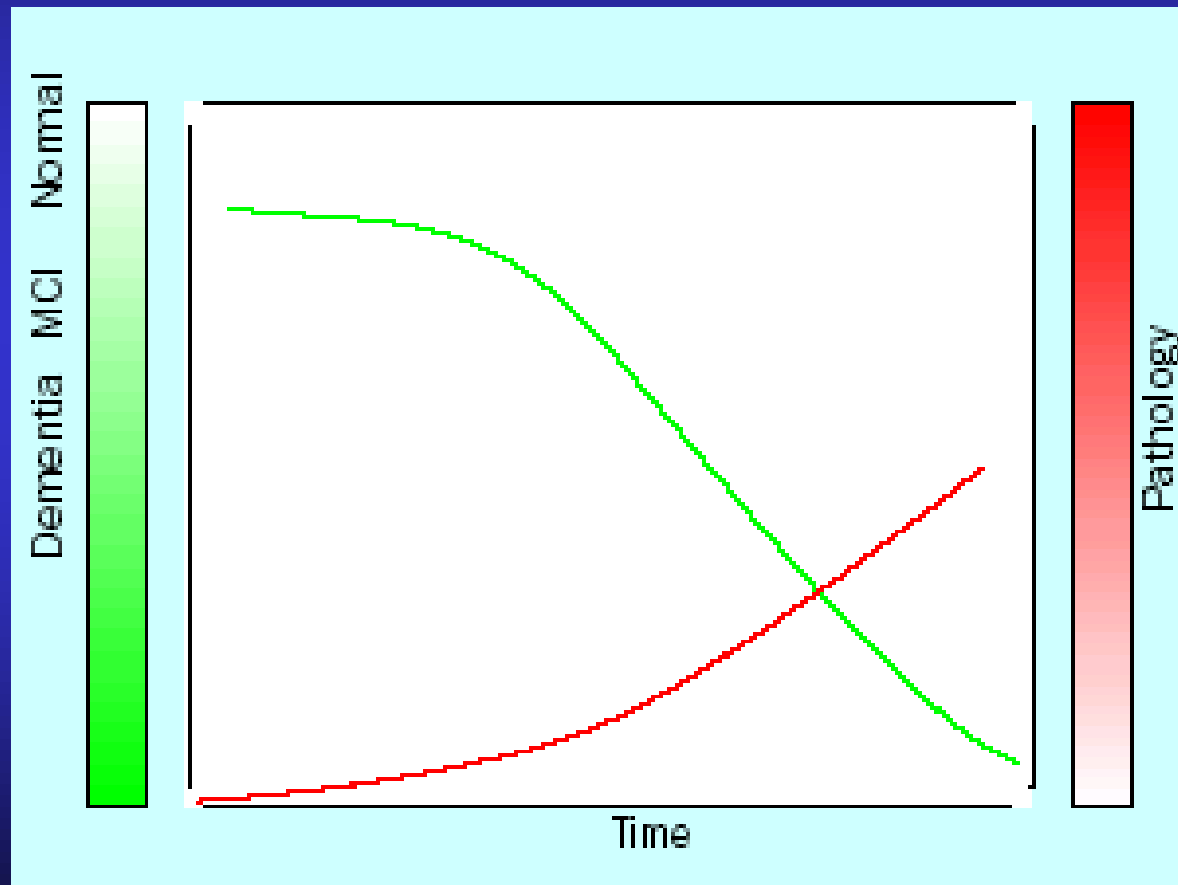
# Mild Cognitive Impairment



Quadro caratterizzato da disturbi della memoria in assenza di alterazione di altre funzioni cognitive e senza evidente compromissione dell'espletamento delle attività quotidiane

Evoluzione verso la demenza (tasso di conversione):  
10-15% dei soggetti entro un anno

# Evoluzione Clinico-Patologica



# Criteria diagnostici

## Diagnostic criteria for "MCI of Alzheimer-type" or "prodromal AD"

---

Memory complaints by the patient or by the family

Progressive onset

Normal or mildly impaired complex activities of daily living

Amnesic syndrome of the "hippocampal type" defined by:

very poor free recall despite adequate (and controlled) encoding;

decreased total recall because of insufficient effect of cueing or

impaired recognition;

numerous intrusions

Persistence of memory changes at a subsequent assessment

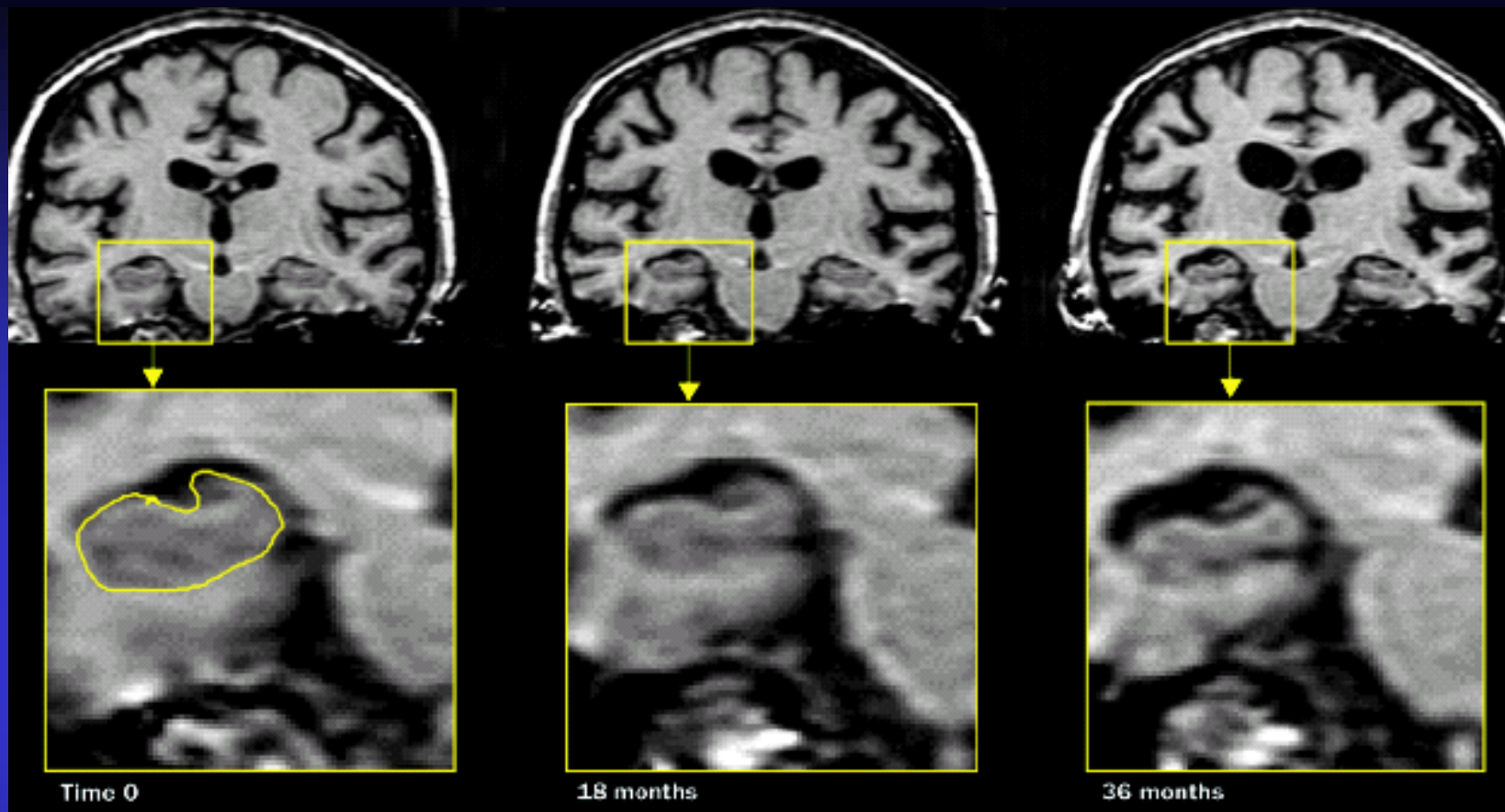
Absence of the fully developed syndrome of dementia

Exclusion of other disorders that may cause MCI, with adequate tests, including neuroimaging and biomarkers

Lancet Neurology, 2004

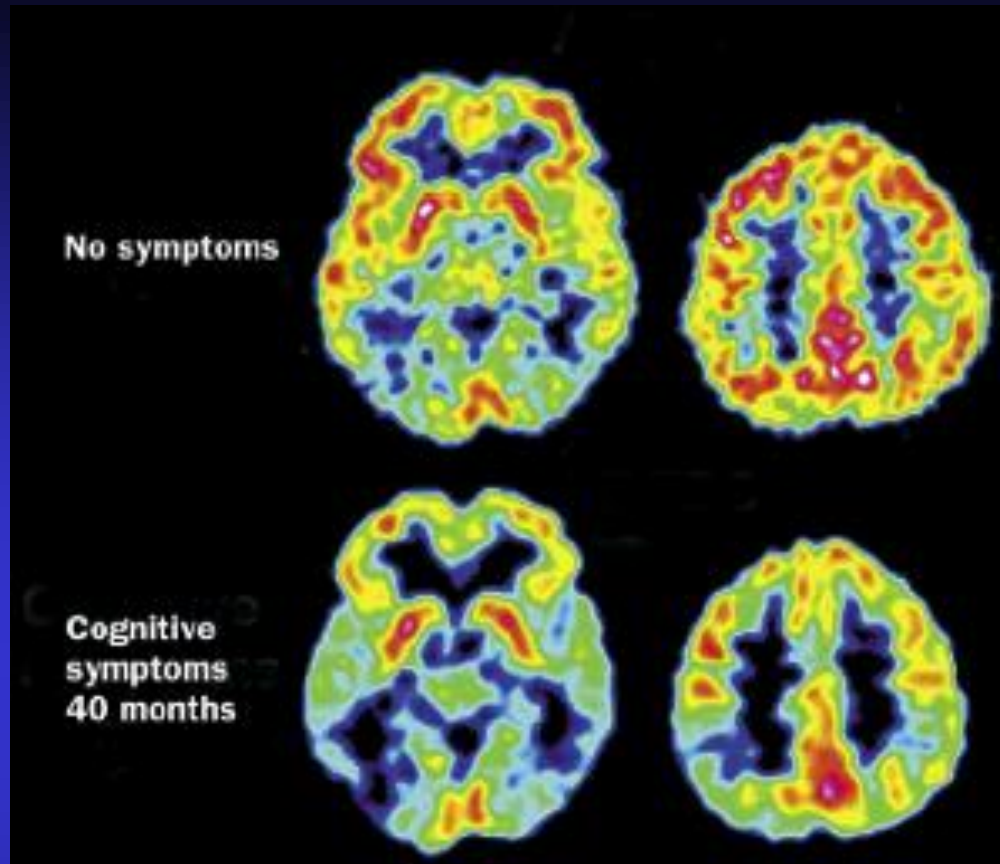
# Esami complementari

- Esami di laboratorio: esclusione di forme demenziali potenzialmente reversibili. Emocromo con formula, ossimetria, dosaggio B12 ed acido folico, funzionalità tiroidea (TSH, T3, T4), esclusione di neurologie ed HIV
- EEG: attività lenta e diffusa, rallentamento del ritmo alfa a 4-5 c/s. In fase terminale attività delta in regione frontale bilateralmente
- TC: ampliamento dei solchi corticali e dilatazione dei ventricoli laterali, esclusione di cause secondarie
- RM: stessi rilievi della TC. Segni di atrofia dell'ippocampo e dilatazione del corno temporale
- SPECT e PET: riduzione di perfusione e dell'attività metabolica più evidente a livello temporo-parieto-occipitale
- Genotipo APO E



Serial coronal MRI of an individual with Alzheimer's disease. Progressive hippocampal atrophy is clearly shown (magnified region outlined in yellow) but the pronounced sulcal and ventricular enlargement is evidence of continuing generalised atrophy.

Lancet Neurology, 2002



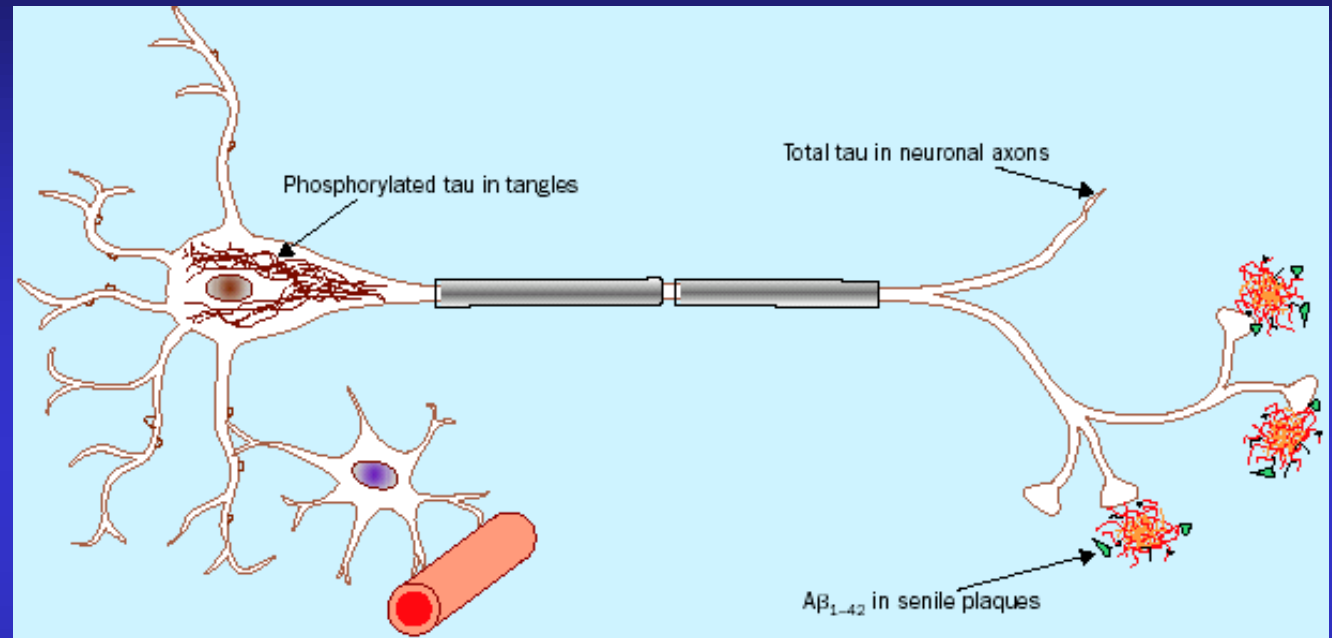
PET sections through the basal ganglia (left) and cerebral cortex (right) of the brain of a female carrier of the Swedish mutation given a tracer dose of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose.  
Lancet Neurology, 2004

# Esame del liquor

$A\beta$  1-42:  $\downarrow\downarrow$

Tau:  $\uparrow\uparrow$

Phospho-Tau:  $\uparrow\uparrow$



The central pathogenetic processes in AD and their corresponding biochemical markers are depicted. Total concentration of tau protein is a marker of neuronal and axonal degeneration, A $\beta$  1–42 concentration is a marker of plaque formation, and concentration of phosphorylated tau is a marker for hyperphosphorylation of tau and formation of tangles.

Lancet Neurology, 2002

# Protocollo di valutazione del paziente affetto da demenza

- Storia personale e familiare
- Esame generale e neurologico
- Valutazione dello stato mentale

Test di screening (MMSE ed altri)

Batteria neuropsicologica estesa

- Valutazione dei sintomi non cognitivi
- Valutazione dello stato funzionale

Autonomia nelle attività di base (ADL)

Autonomia nelle attività strumentali (IADL)

- Stadiazione di gravità della demenza (CDR scale o simili)
- Esami di laboratorio e strumentali standard
- Valutazione della situazione sociale e familiare e dello stress dei care-giver



# Trattamento

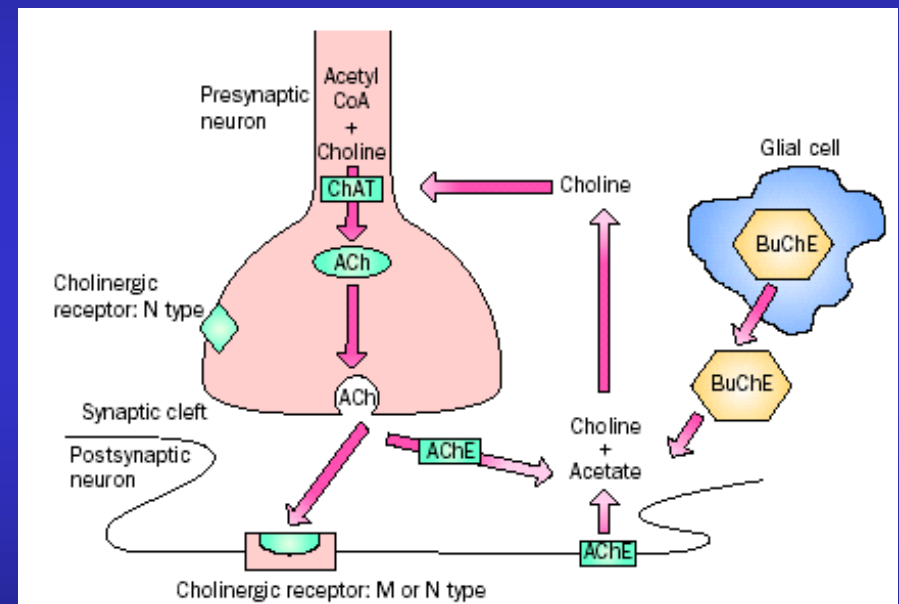
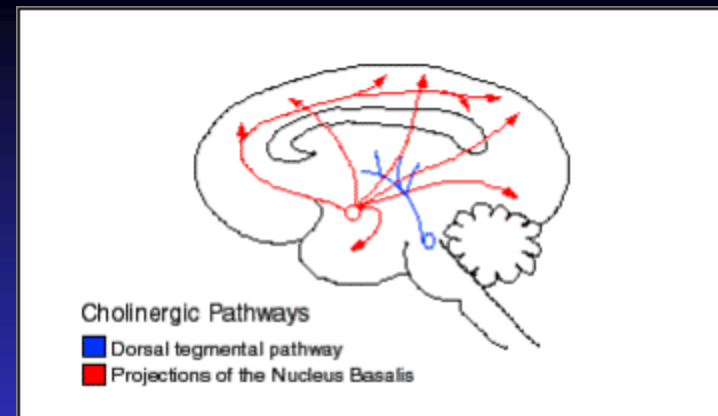
- Riabilitazione cognitiva e comportamentale
- Adattamento ambientale: riduzione dell'impatto dei deficit cognitivi e non
- Prevenzione e trattamento delle complicanze
- Planning dell'assistenza e del supporto familiare
- Istruzione, educazione e sostegno dei care-giver
- Terapia farmacologica

# Trattamento Farmacologico Sintomi cognitivi

## Inibitori delle Colinesterasi

Donepezil,  
Rivastigmina,  
Galantamina

## Vitamina E



ACh=acetylcholine;  
AChE=acetylcholinesterase;  
BuChE=butyrylcholinesterase;  
ChAT=choline acetyltransferase;  
CoA = coenzyme A.

# Trattamento Farmacologico

Sintomi non cognitivi

Psicosi ed agitazione psicomotoria: antipsicotici atipici (risperidone, olanzapina, quietapina)

Depressione: SSRI (citalopram, sertralina, paroxetina, fluoxetina)

Insonnia: zolpidem, trazodone, mirtazapina

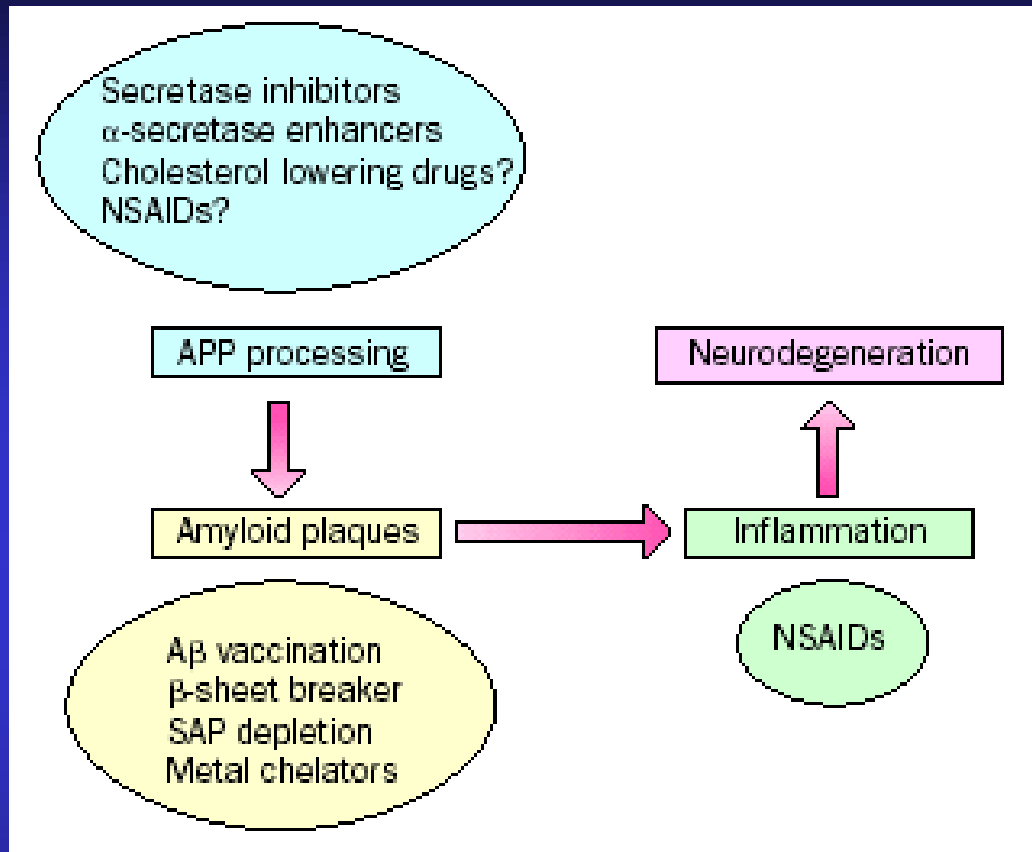
## Farmaci controindicati nel paziente affetto da demenza

- Anticolinergici
  - Antidepressivi triciclici
- D-2 antagonisti
  - Neurolettici classici

## Farmaci da utilizzare con cautela nel paziente affetto da demenza

- Antistaminici
- $\beta$ -Bloccanti
- Ca-antagonisti
- Antiaritmici

# Prospettive



The figure summarises the main hypothesised pathological processes and the related therapeutic approaches in AD.

NSAIDs=nonsteroidal

anti-inflammatory drugs; APP=amyloid precursor protein;

SAP=serum amyloid P component.

Lancet Neurology 2003

# Demenza Vascolare (VaD)

Demenza secondaria ad un danno vascolare cerebrale su base ischemica e/o emorragica e/o ipossica

# Sottotipi di Demenza Vascolare

- Demenza da patologia dei grandi vasi:

Demenza multiinfartuale

Demenza da infarti strategici

- Demenza da patologia dei piccoli vasi

Demenza vascolare ischemica sottocorticale

- Demenza da ipoperfusione
- Demenza emorragica
- Demenza vascolare ereditaria
- Demenza mista (AD + VaD)

## Panel 1. Clinicopathological classification of vascular dementia

### Large-vessel vascular dementia

*Multi-infarct dementia*—multiple large complete infarcts, cortical or subcortical in location, usually with perifocal incomplete infarction involving the white matter

*Strategic infarct dementia*—a single infarct in functionally critical areas of the brain (angular gyrus, thalamus, basal forebrain, or territory of the posterior cerebral artery or anterior cerebral artery)

### Small-vessel vascular dementia

#### SMD

Binewanger's disease

Lacunar dementia or lacunar state (*état lacunaire*)

Multiple lacunes with extensive perifocal incomplete infarctions

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL)

#### Cortical-subcortical

Hypertensive and arteriosclerotic angiopathy

Cerebral amyloid angiopathies (including familial British dementia)

Other hereditary forms

Collagen-vascular disease with dementia

Venous occlusions

### Ischaemic-hypoperfusive vascular dementia

Diffuse anoxic-ischaemic encephalopathy

Restricted injury due to selective vulnerability

Incomplete white-matter infarction

Border-zone infarction

### Haemorrhagic vascular dementia

Traumatic subdural haematoma

Subarachnoid haemorrhage

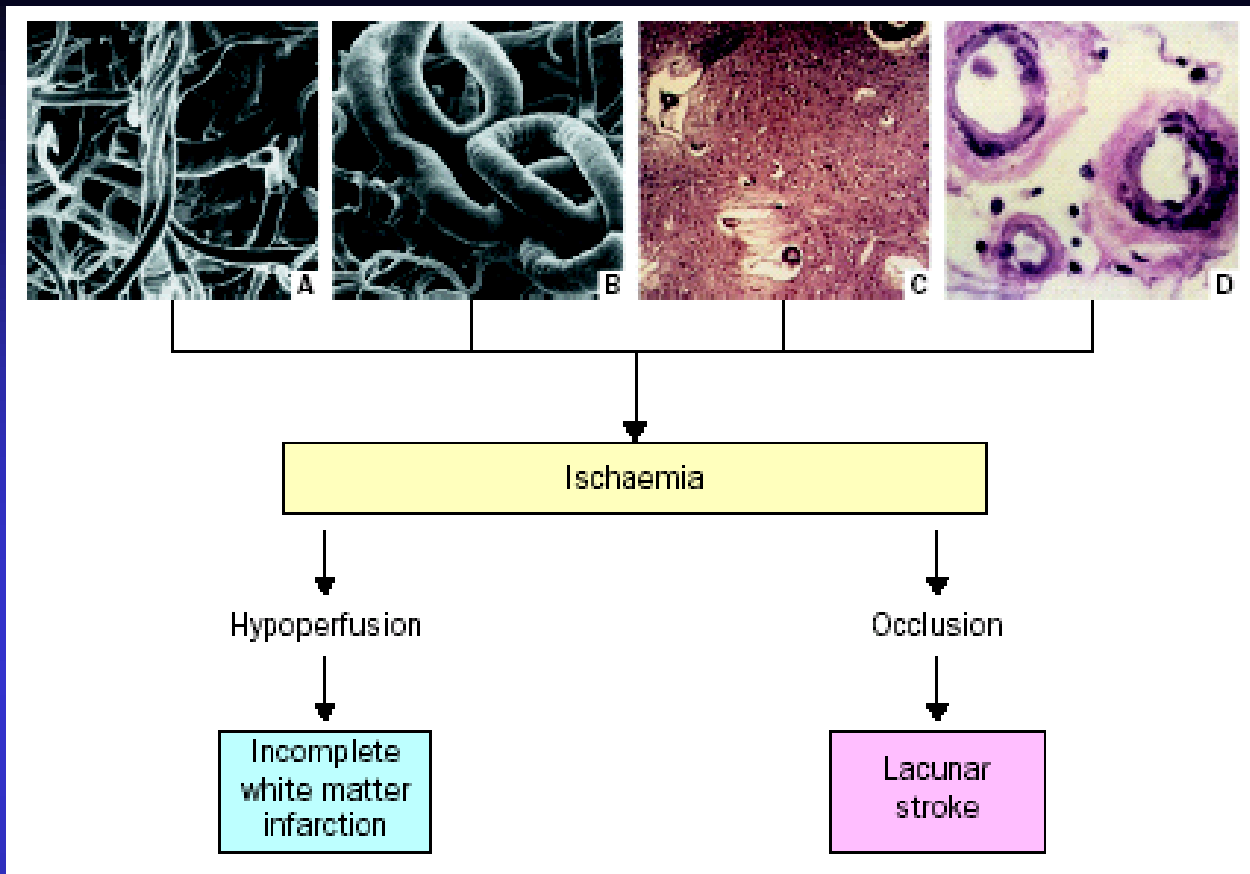
Cerebral haemorrhage

Lancet Neurology, 2002

# Fattori di Rischio

- Età avanzata
- Sesso maschile
- Familiarità
- Ipertensione arteriosa
- Patologia cardiaca (es. FA)
- Diabete mellito
- Dislipidemie
- Fumo di sigaretta
- Abuso di alcolici

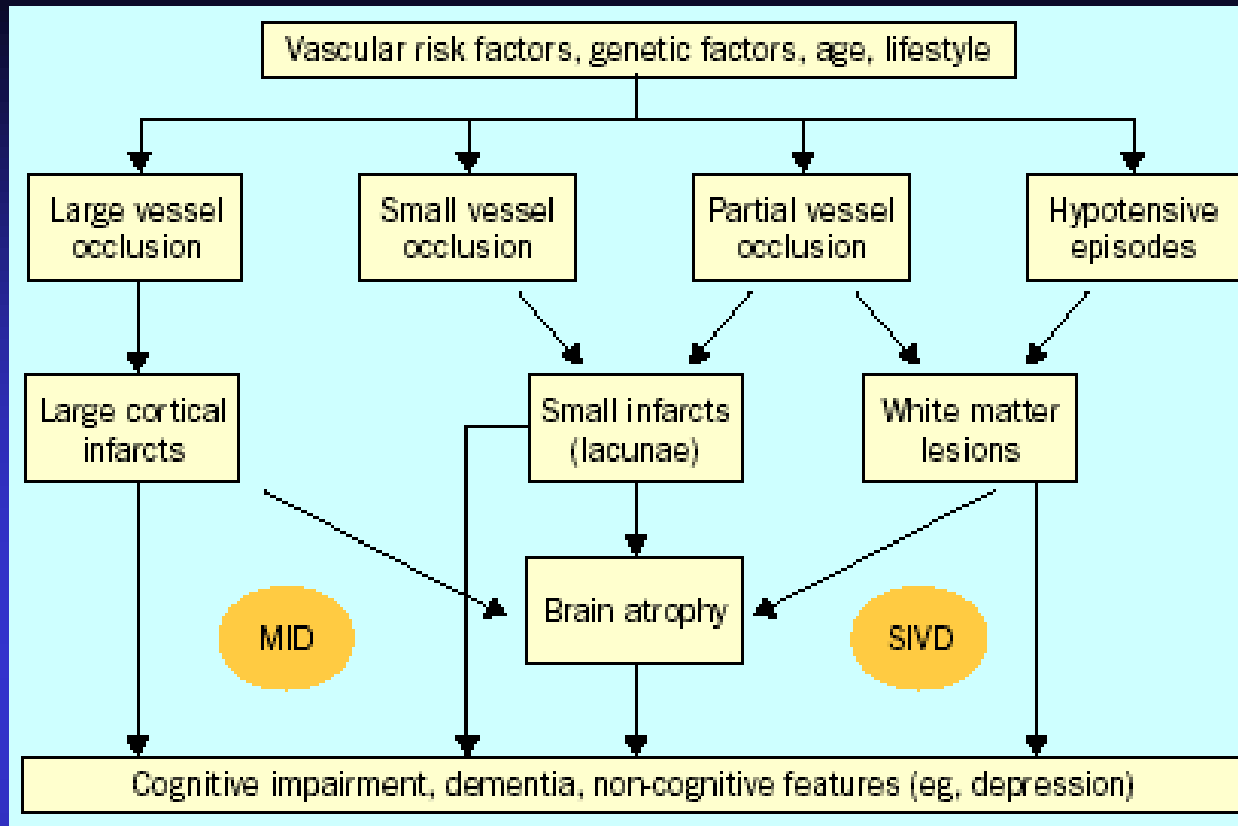




**Factors leading to brain ischaemia and hypoperfusion in elderly people.**

Tortuosity with formation of skeins in cortical arterioles (a)  
 Loops and tangles (b), particularly of long penetrating arterioles supplying deep  
 white matter.

Senile concentric arteriolosclerosis (d) often with calcification of vessels (c)

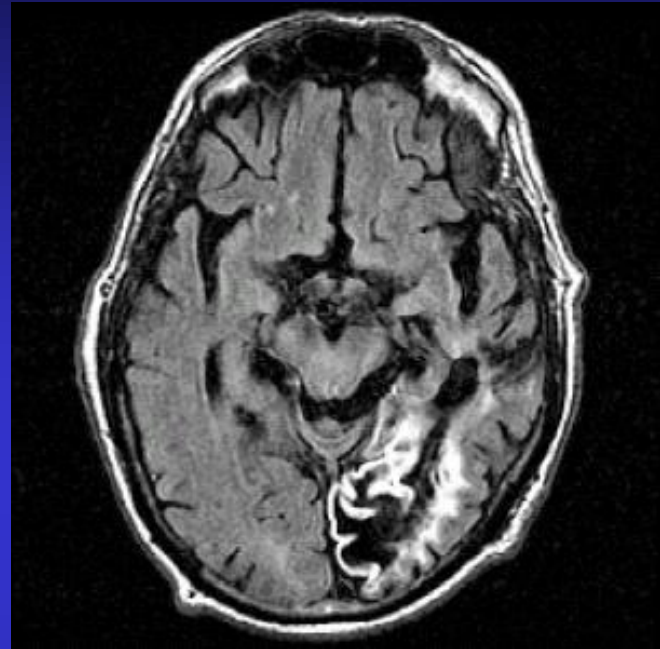


Summary of the main pathophysiological mechanisms in vascular cognitive impairment.

MID=multi-infarct dementia; SIVD=subcortical ischaemic vascular disease.

# Quadro Clinico

Demenza da patologia  
dei grandi vasi  
(multiinfartuale e da  
infarti strategici):  
quadro clinico strettamente  
dipendente dalla sede  
lesionale, caratterizzato da un  
andamento “a scalini” del  
deterioramento cognitivo



**MRI scan (axial T1 sequence)**  
large cortical infarcts in  
the dominant (left) hemisphere consistent  
with multi-infarct dementia.

*Lancet Neurology 2003*

# Demenza da patologia dei piccoli vasi

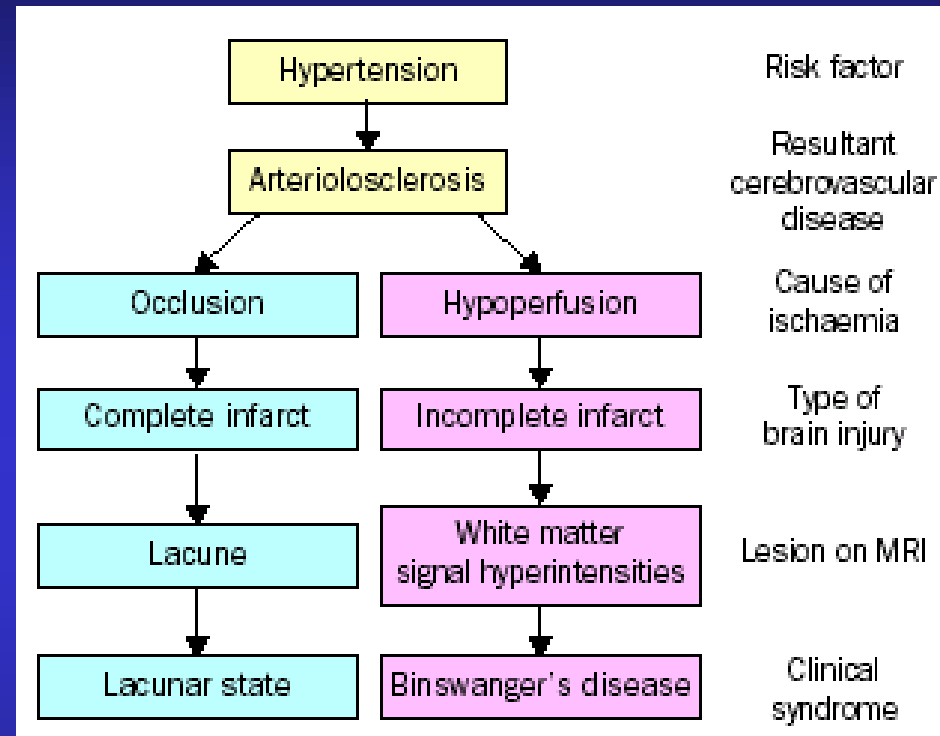
## Demenza Vascolare Ischemica Sottocorticale

- Compromissione cognitiva secondaria a lesioni interessanti i nuclei della base, la sostanza bianca cerebrale ed il tronco dell'encefalo.

- Le lesioni alla base comprendono:

Infarti completi: infarti lacunari e microinfarti

Infarti incompleti: lesioni della sostanza bianca spesso identificati con l'eponimo di "malattia di Binswanger"



Two pathophysiological pathways of ischaemic brain injury.

# QuadroClinico

## Demenza Vascolare Ischemica Sottocorticale

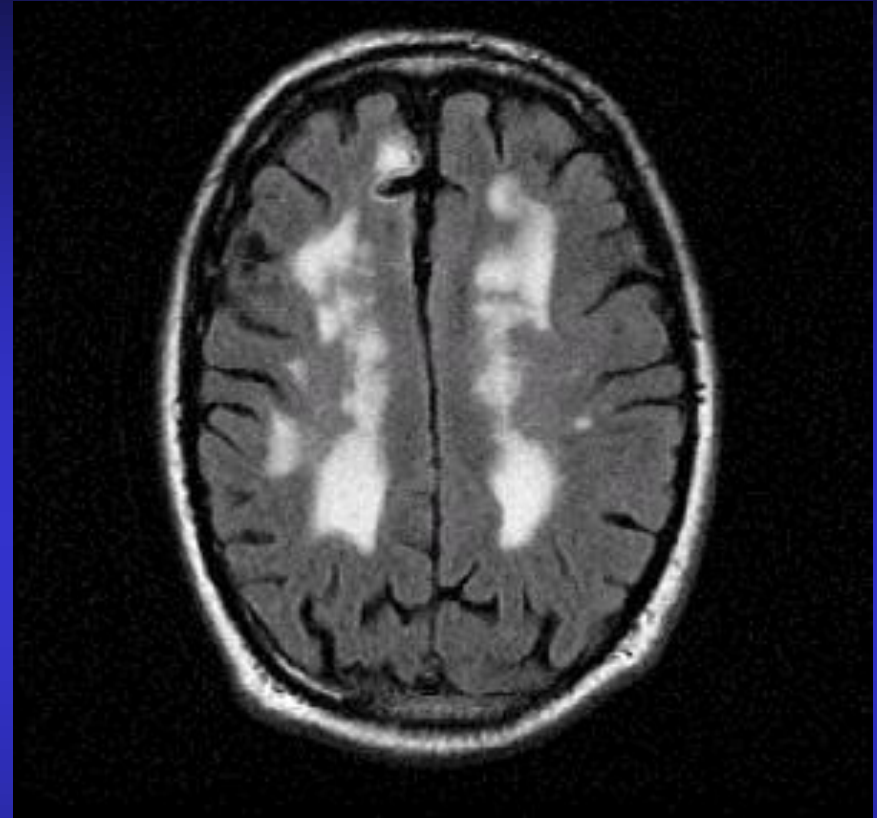
Secondario all'interruzione dei

**circuiti subcortico-prefrontali** da

parte di lacune situate a livello di striato, globus pallidus e talamo e di lesioni della sostanza bianca

disconnettenti la corteccia prefrontale e cingolata anteriore da nuclei della base e talamo

- Compromissione delle funzioni esecutive (planning, programming, and monitoring of complex goal-directed purposeful activities)
- Rallentamento psicomotorio.
- Turbe della personalità e dell'umore: apatia, irritabilità e depressione.
- Turbe dell'andatura: "marche à petis pas"



### MRI scan

(axial fluid-attenuated inversion recovery sequence)


Extensive white-matter lesions consistent with subcortical ischaemic vascular dementia.

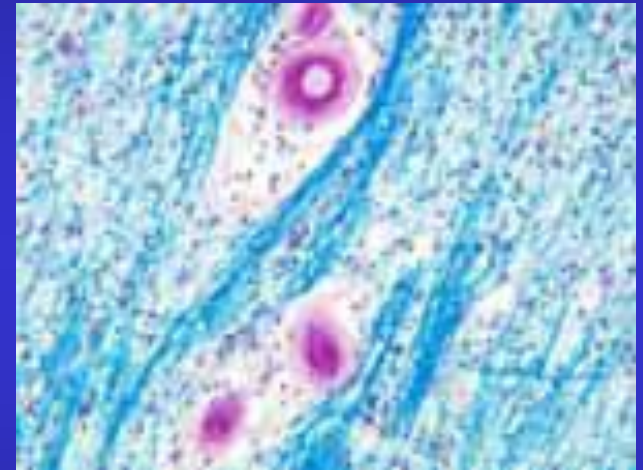
*Lancet Neurology, 2003*

# Disordini Ereditari associati a Demenza Vascolare

## CADASIL

### Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy

- Mutazione del gene NOTCH 3. L'espressione del gene NOTCH 3 è limitata alle cellule della muscolatura liscia vascolare e la mutazione genica risulta nell'accumulo a livello vasale della porzione extracellulare del recettore transmembrana per cui codifica.
- Anatomia patologica: angiopatia non amiloidea a carico delle piccole arterie (100-400 m)
- Età mediana all'esordio: 46 aa
- Quadro clinico: TIA ed ictus (80%), deficit cognitivi (50%), emicrania con aura (40%), disordini psichiatrici (30%) ed epilessia (10%)
- MRI: lesioni della sostanza bianca ed infarti lacunari



#### CADASIL

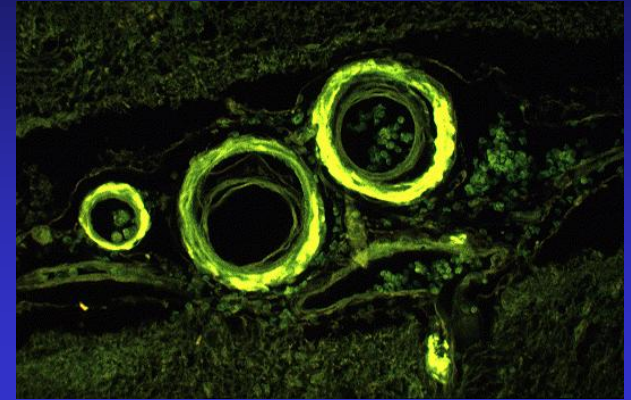
Arterial deposits showing  
PAS (periodic-acid Schiff)  
positivity



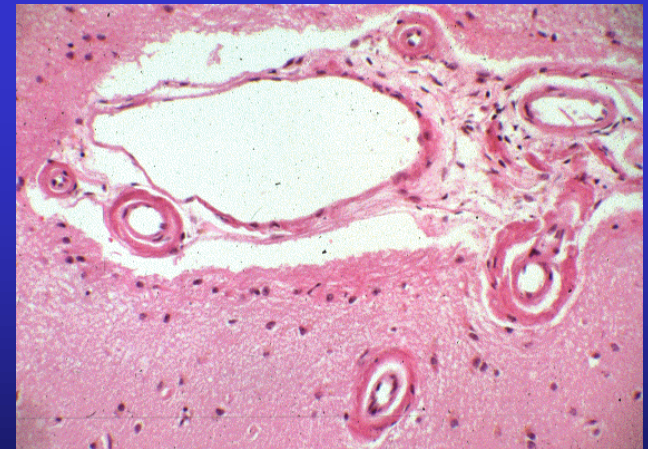
# Disordini Ereditari associati a Demenza Vascolare

## Angiopatie Amiloidee Cerebrali

- Gruppo eterogeneo di disordini caratterizzato dal deposito di amiloide nelle pareti dei vasi corticali e leptomeningei accompagnata a frammentazione parietale, microaneurismi e necrosi fibrinoide.
- La fragilità vasale si esprime prevalentemente con emorragie a sede corticale.
- Clinica: emorragie lobarie ricorrenti e multiple, ictus ischemici e deterioramento cognitivo
- Presenza di forme sporadiche e genetiche autosomico-dominanti Queste ultime differenziabili sulla base di caratteristiche genetiche, biochimiche ed anatomico-patologiche



Thioflavine



Cerebral Amyloid (congoophilic)  
Angiopathy

# Esami Complementari

- Esami biochimico-umorali
- Valutazione anamnestica e strumentale dei possibili fattori di rischio



# Modified Hachinski Ischemic Scale

<b>Score</b>	<b>Feature</b>
0 1 2	Abrupt onset
0 1	Stepwise deterioration
0 1	Somatic complaints
0 1	Emotional incontinence
0 1	History of hypertension
0 1 2	History of stroke
0 1 2	Focal neurologic symptoms
0 1 2	Focal neurologic signs

\*A score of 4 or more on this modified scale indicates that cerebrovascular disease is thought to make a significant contribution to the dementia.

# Criteria NINDS-AIREN per la demenza vascolare

## Roman et al.

### **PROBABLE VASCULAR DEMENTIA**

**Dementia**, defined by cognitive decline from a previously higher level of functioning and manifested by impairment of memory and of two or more cognitive domains (orientation, attention, language, visuospatial functions, executive functions, motor control, and praxis).

**Cerebrovascular disease**, defined by the presence of focal signs on neurologic examination consistent with stroke (with or without history of stroke)

**A relationship between** the above two disorders, manifested or inferred by the presence of one or more of the following: (a) onset of dementia within 3 months following a recognized stroke; (b) abrupt deterioration in cognitive functions; or fluctuating, stepwise progression of cognitive deficits.

## CRITERIA for DIAGNOSIS of POSSIBLE VASCULAR DEMENTIA

Presence of dementia with focal neurologic signs in patients in whom brain imaging studies to confirm definite CVD are missing; or in the absence of clear temporal relationship between dementia and stroke; or in patients with subtle onset and variable course (plateau or improvement) of cognitive deficits and evidence of relevant CVD.

## CRITERIA for DIAGNOSIS of DEFINITE VASCULAR DEMENTIA

- (a) clinical criteria for probable vascular dementia;
- (b) histopathologic evidence of CVD obtained from biopsy or autopsy;
- (c) absence of neurofibrillary tangles and neuritic plaques exceeding those expected for age;
- (d) absence of other clinical or pathological disorder capable of producing dementia.

# Criteria diagnostici per la Demenza Vascolare Ischemica Sottocorticale

## Panel 3. Criteria for SIVD

The criteria for the clinical diagnosis include all of the following:

### *Cognitive syndrome*

Dysexecutive syndrome—impairment in goal formulation, initiation, planning, organising, sequencing, executing, set-shifting and maintenance, abstracting

Memory deficit—impaired recall, relatively intact recognition, moderate forgetfulness, and benefit from cues; may be mild

Deterioration from a previous higher level of functioning, interference with complex (executive) occupational and social activities not due to physical effects of cerebrovascular disease alone

### *Cerebrovascular disease*

Evidence of relevant cerebrovascular disease by brain imaging

Presence or history of neurological signs consistent with subcortical cerebrovascular disease (such as hemiparesis, lower facial weakness, Babinski sign, sensory deficit, dysarthria, gait disorder, and extrapyramidal signs)

Clinical features supporting the diagnosis of SIVD include the following:

Episodes of mild upper motor-neuron involvement such as drift, reflex asymmetry, and incoordination

Early presence of a gait disturbance (small-step gait or marche à petits pas magnetic, apraxic-ataxic, or Parkinsonian gait)

History of unsteadiness and frequent, unprovoked falls

Early urinary frequency, urgency, and other urinary symptoms not explained by urological disease

Dysarthria, dysphagia, extrapyramidal signs (hypokinesia, rigidity)

Behavioural and psychological symptoms such as depression, personality change, emotional incontinence, and psychomotor retardation

Features that make the diagnosis of SIVD uncertain or unlikely include:

Early onset of memory deficit and progressive worsening of memory and other cognitive cortical functions, such as language (transcortical sensory aphasia), motor skills (apraxia), and perception (agnosia), in the absence of corresponding focal lesions on brain imaging

Absence of relevant cerebrovascular disease lesions on brain CT scan or MRI

Modified with permission from Springer-Verlag.<sup>144</sup>

# Trattamento

- Correzione dei fattori di rischio vascolare
- Profilassi antitrombotica
- Terapia farmacologica sintomatica

## Disturbi Cognitivi

1. Inibitori delle colinesterasi

## Disturbi non Cognitivi

1. Antipsicotici atipici
  2. SSRI
  3. Inibitori delle colinesterasi
- Terapia non farmacologica

# Demenza a Corpi di Lewy

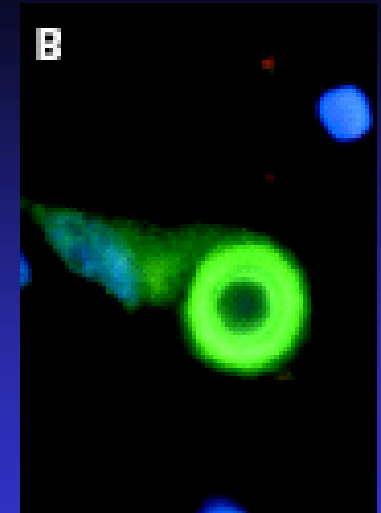
# Epidemiologia

- 10-15% dei casi di demenza (conferma autoptica)
- Prevalenza nella popolazione di età superiore ai 65 anni dello 0,7%
- Assenza di studi epidemiologici classici riguardo ai potenziali fattori di rischio
- Difficoltà nella caratterizzazione per le somiglianze clinico-patologiche con la demenza associata alla malattia di Parkinson

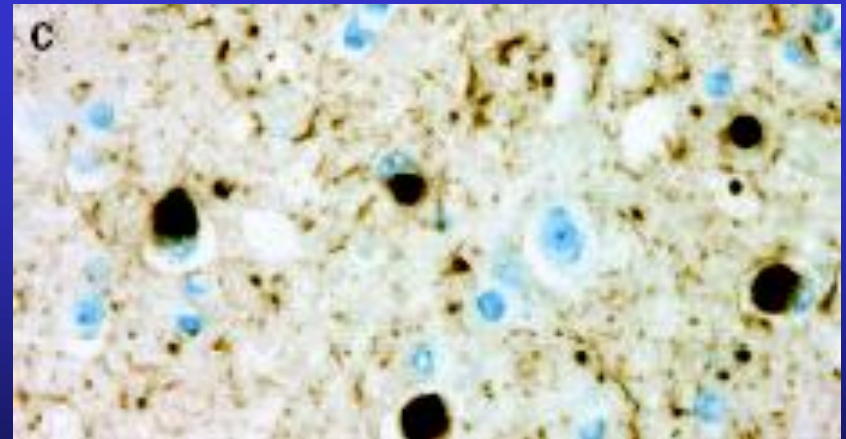
# Patologia

## Corpi di Lewy

- Inclusioni neuronali citoplasmatiche, eosinofile, originariamente osservate in nuclei sottocorticali (SN, locus coeruleus, nucleo dorsale del vago) e successivamente rilevate in corteccia cerebrale, nelle aree limbiche (corteccia entorinale, corteccia del cingolo ed amigdala) e negli strati profondi della neocortex temporale e frontale.
- Forma aggregata ed insolubile dell'  $\alpha$ -sinucleina, proteina fisiologicamente presente a livello sinaptico

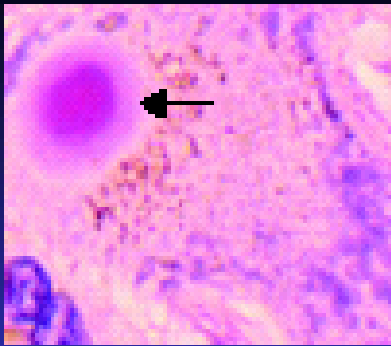


*Pathological -synuclein ( $\alpha$ -syn) aggregates in the pigmented nuclei of the brainstem (A,B)  
Antibodies: A ( $\alpha$ -sin), B (tyrosine hydroxylase)*

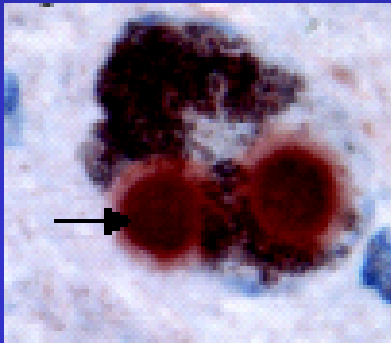


*LBs in the Neocortex*

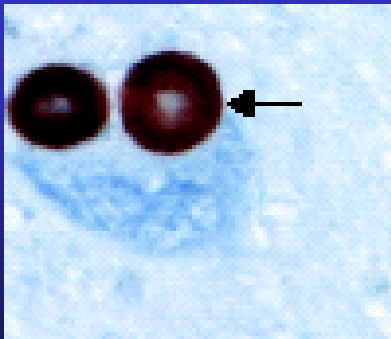




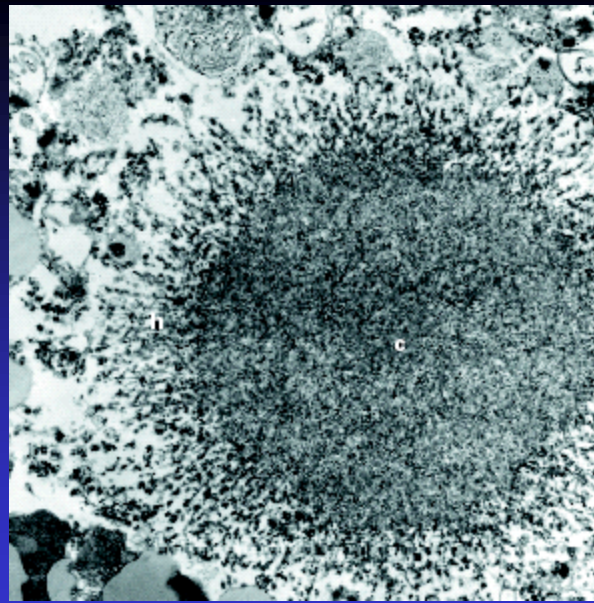
(A)



(B)



(C)



(D)

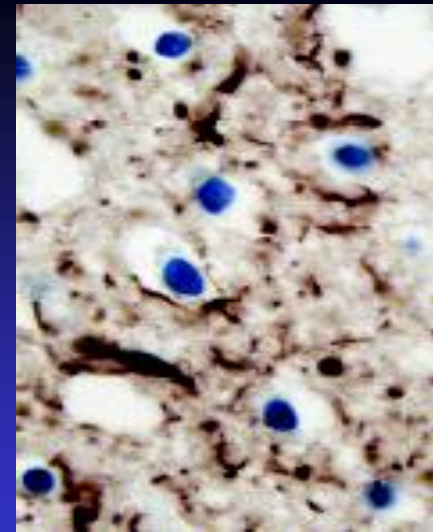
- Conventional haematoxylin (blue) and eosin (pink) histological staining (A) reveals a spherical Lewy body (arrow) with a distinct central core and a peripheral halo.
- A standard immunohistochemical protocol shows two Lewy bodies (arrow) with ubiquitin concentrated in the core (B) and two Lewy bodies (arrow) with synuclein concentrated in the halo (C).
- Electron micrograph of a Lewy body (B) reveals that the core (c) contains granular material and the outer halo (h) is composed of radiating filaments

A seconda del numero e della diffusione dei corpi di Lewy è possibile la stadiazione in tre categorie:

Brainstem-predominant,

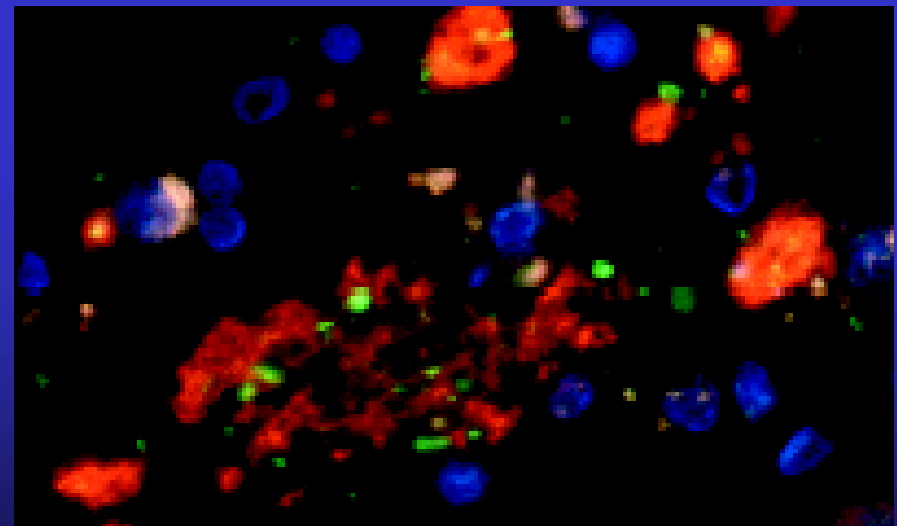
Limbic

Neocortical



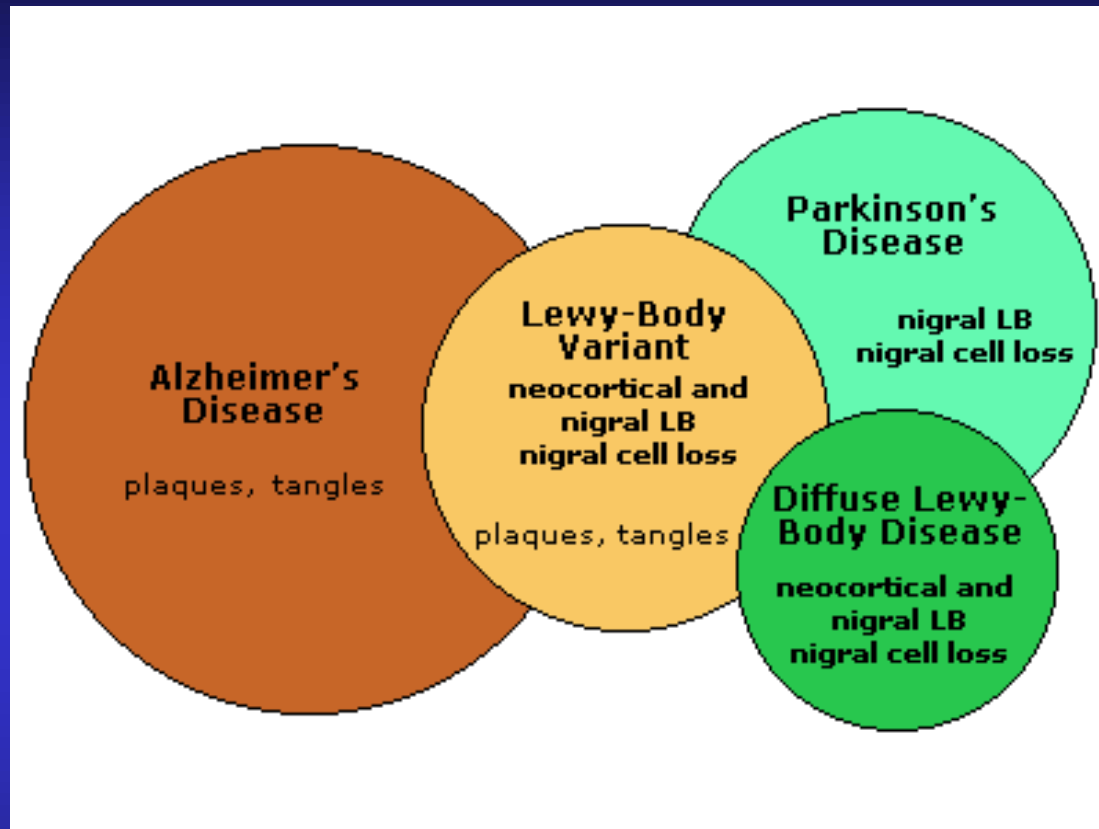
*Lewy neurites (LNs) in the striatum*

- Il quadro neuropatologico comprende inoltre:
- “Lewy neurites”
- Concomitante “Alzheimer’s disease pathology”: Amyloid Plaques and Neurofibrillar Tangles



*Lewy Neurites clustering around  $\beta$ -amyloid plaques*

# Neuropatologia



# Quadro Clinico

- Deterioramento Cognitivo: quadro di coinvolgimento corticale e subcorticale con deficit attentivi e disfunzioni fronto-subcorticali e visuospatiali. Nel 50-75% dei casi fluttuazioni dello stato mentale della durata di minuti, ore o giorni
- Sintomatologia Psichiatrica: allucinazioni visive, mispercezioni, depressione, apatia e disturbi d'ansia. Le allucinazioni, spesso vivide, colorate e tridimensionali sono associate a più marcati deficit colinergici corticali.
- Segni Extrapiramidali: sindrome parkinsoniana senza tremore con instabilità posturale ed amimia
- Disturbi del Sonno: parassonie, sogni vividi e terrifici, alterazioni semplici o complesse del comportamento motorio durante il sonno REM (frequenti nelle sinucleinopatie)
- Disfunzioni Autonomiche: ipotensione ortostatica ed ipersensibilità del seno carotideo

# Clinical Features in Dementia with Lewy Bodies

## Cognitive Impairment

Varying degrees of memory impairment  
Verbal blocking  
Executive dysfunction  
Bradyphrenia  
Spatial/geographic disorientation  
Visual misidentification  
Fluctuations

## Neuropsychiatric Features

Visual hallucinations  
Illusions  
Delusions  
Capgras syndrome  
Depression  
Anxiety  
Auditory, tactile, or olfactory hallucinations  
Agitation or aggressive behavior (usually late in the course if present at all)

## Motor Dysfunction

Tremor (often postural and symmetric)  
Bradykinesia  
Rigidity  
Shuffling gait  
Stooped posture  
Difficulty with fine motor skills  
Masked facies

## Sleep Disorders

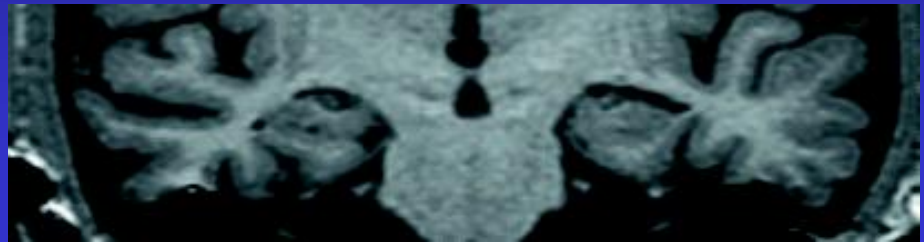
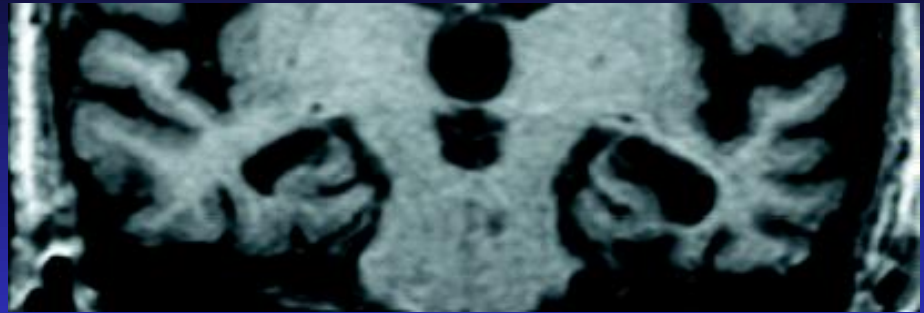
REM sleep behavior disorder (RBD)  
Excessive daytime somnolence (EDS)  
Insomnia  
Obstructive sleep apnea (OSA)  
Central sleep apnea (CSA)  
Restless legs syndrome (RLS)  
Periodic limb movements in sleep (PLMS)

## Autonomic Dysfunction

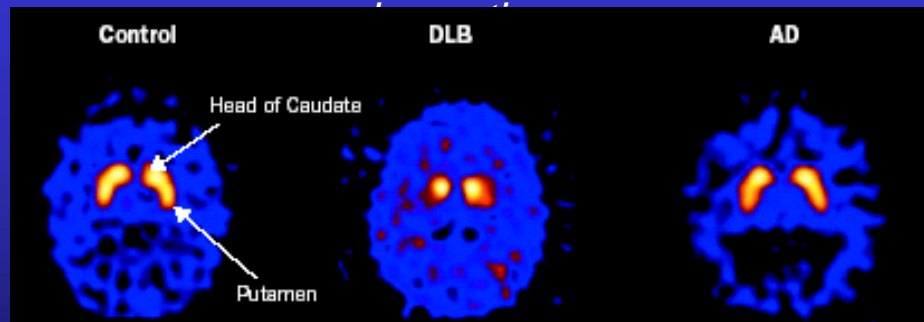
Orthostatic hypotension  
Impotence  
Urinary incontinence  
Constipation

# Indagini di laboratorio e strumentali

- Esclusione di cause mediche e farmacologiche di delirium
- EEG: epoch-by-epoch fluctuations, attività transitoria ad onde lente temporale
- MRI: risparmio dell'ippocampo e del lobo temporale medio, atrofia generalizzata.
- SPECT: ipoperfusione occipitale
- SPECT: “dopamine transporter loss” a livello di caudato e putamen



*Coronal MRI of patients with Alzheimer's disease and DLB matched for clinical severity of*



*SPECT images of the dopamine transporter at the level of the striatum by use of fluoropropyl-CIT show striking reduction of activity in DLB compared with normal activity in Alzheimer's disease and normal ageing.*

# Diagnosi

## Consensus guidelines for the clinical diagnosis of probable and possible DLB<sup>2</sup>

### Central features

Progressive cognitive decline of sufficient magnitude to interfere with normal social and occupational function. Prominent or persistent memory impairment does not necessarily occur in the early stages but is evident with progression in most cases. Deficits on tests of attention and of frontal-subcortical skills and visuospatial ability can be especially prominent.

Core features (two core features essential for a diagnosis of probable, one for possible, DLB)

Fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness

Recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed

Spontaneous features of parkinsonism

### Supportive features

Repeated falls

Syncopal

Transient loss of consciousness

Neuroleptic sensitivity

Systematised delusions

Hallucinations in other modalities

REM sleep behaviour disorder

Depression

### Features less likely to be present

History of stroke

Any other physical illness or brain disorder sufficient to interfere with cognitive performance

## Pathologic Diagnosis of Dementia With Lewy Bodies (DLB): Consortium on Dementia With Lewy Bodies (CDLB) Or "McKeith" Criteria

### Essential for Diagnosis of DLB

Lewy bodies

Associated but not Essential

Lewy-related neurites

Plaques

Neurofibrillary tangles

Regional neuronal loss, especially brain stem and nucleus basalis of Meynert

Spongiform change and synapses loss

Neurochemical abnormalities and neurotransmitter deficits



# Diagnostica Differenziale

- Malattia di Alzheimer
- Demenza Vascolare
- Demenza associata alla malattia di Parkinson\*
- Parkinsonismi (PSP, MSA, CBD)
- Malattia di Creutzfeld-Jacob
- \* 1 year-rule: onset of dementia within 12 months of parkinsonism qualifies as LBD and more than 12 months of parkinsonism before dementia as PDD

## Findings on Ancillary Testing Favoring Underlying Lewy Body Disease Rather Than Alzheimer's Disease in the Setting of Dementia

**Neuropsychological testing:** impairment on measures of attention, visual-perceptual organization, and letter fluency, with relative preservation on measures of confrontation naming and verbal memory

**Electroencephalography:** moderate to severe delta or dysrhythmic slowing

**Magnetic resonance imaging:** minimal neocortical and hippocampal atrophy

**Single-photon emission computed tomography or positron emission tomography:** hypoperfusion/hypometabolism most prominent in the parieto-occipital regions

**Polysomnography:** increased electromyographic tone associated with dream enactment behavior during rapid eye movement sleep



# Trattamento

- Trattamento con L-Dopa: effetto scarso sulla sintomatologia parkinsoniana
- Inibitori delle colinesterasi: evidenza di efficacia superiore che nella malattia di Alzheimer: netto miglioramento delle fluttuazioni cognitive, delle allucinazioni visive dei disturbi d'ansia e dei disordini del sonno REM.
- Antipsicotici: nel 50% dei pazienti affetti da LBD, presenza di una spiccata sensibilità agli antagonisti D-2 con peggioramento marcato della sintomatologia cognitiva e psichiatrica. Solo relativamente più sicuro l'utilizzo degli antipsicotici atipici

# Cognitive Dysfunctions

Forgetfulness	Donepezil <sup>‡</sup>
	Rivastigmine <sup>‡</sup>
	Galantamine <sup>‡</sup>

Apathy or psychomotor slowing or subcortical dementia	Methylphenidate <sup>‡</sup>
	Amphetamine/dextroamphetamine <sup>‡</sup>
	Modafinil <sup>‡</sup>
	Carbidopa/levodopa <sup>‡</sup>
	Donepezil <sup>‡</sup>
	Rivastigmine <sup>‡</sup>
	Galantamine <sup>‡</sup>

# Neuropsychiatric Features

Hallucinations or delusions or behavioral dyscontrol or agitation/aggression or nocturnal wandering or disinhibition	Donepezil <sup>‡</sup>
	Rivastigmine <sup>‡</sup>
	Galantamine <sup>‡</sup>
	Risperidone <sup>‡</sup>
	Olanzapine <sup>‡</sup>
	Clozapine <sup>††</sup>
	Quetiapine <sup>‡</sup>
	Valproic acid <sup>††</sup>
	Carbamazepine <sup>††</sup>

Depression or emotional lability/pseudobulbar affect	Fluoxetine <sup>§</sup>
	Sertraline <sup>§</sup>
	Paroxetine <sup>§</sup>
	Citalopram <sup>§</sup>

Anxiety or obsessions/compulsions	Sertraline <sup>§</sup>
	Paroxetine <sup>§</sup>
	Buspirone <sup>§</sup>

# Motor Dysfunctions

Parkinsonism	Carbidopa/levodopa <sup>§</sup>
	Pramipexole <sup>§</sup>

# Sleep Disorders

REM sleep behavior disorder	Clonazepam <sup>‡</sup>
	Melatonin <sup>‡</sup>
Insomnia	Trazodone <sup>‡</sup>
	Zolpidem
	Quetiapine <sup>‡</sup>
	Chloral hydrate <sup>‡</sup>
	Melatonin <sup>‡</sup>

Restless legs syndrome/ periodic limb movement disorder	Carbidopa/levodopa <sup>§</sup>
	Pramipexole <sup>‡</sup>
	Gabapentin <sup>‡</sup>
Excessive daytime somnolence	Methylphenidate <sup>‡</sup>
	Amphetamine/ dextroamphetamine
	Modafinil <sup>‡</sup>

# Autonomic Dysfunctions

Orthostatic hypotension	Fludrocortisone
	Midodrine

# Demenza Frontotemporale

Gruppo di demenze degenerative eterogenee sul piano clinico e neuropatologico caratterizzate da disfunzione dei lobi frontali e della porzione anteriore dei lobi temporali

# Sottotipi di Demenza Frontotemporale

Malattia di Pick

Afasia Primaria Progressiva

Demenza semantica

Demenza fronto-temporale con amiotrofia

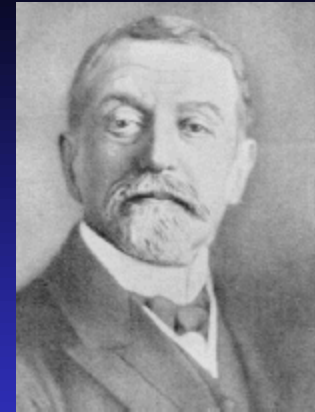
Demenza fronto-temporale e parkinsonismo  
associata al cr.17

# Malattia di Pick

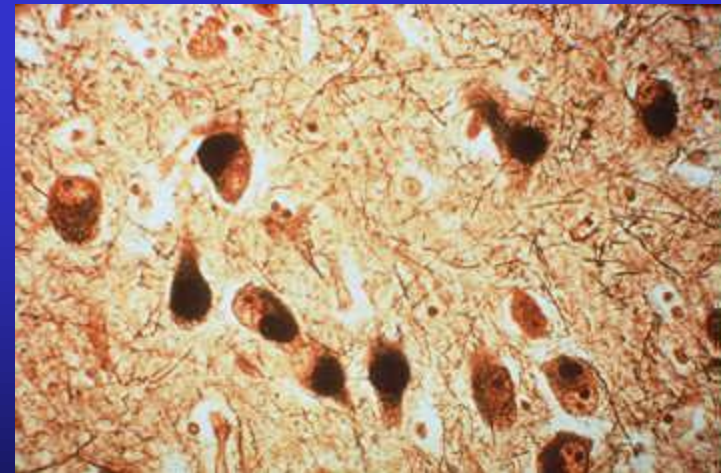
- Entità definibile unicamente sul piano neuropatologico

Presenza di inclusioni argentofile intracitoplasmatiche (corpi di Pick) nelle regioni atrofiche.

Gli aggregati intraneuronali sono costituiti da filamenti anomali, rettilinei di 20-25 millimicron di proteina Tau.



Arnold Pick  
1854-1924



Pick bodies  
Argyrophilic cytoplasmatic inclusions

# Anatomia Patologica

## Aspetto macroscopico:

Marcata atrofia “a lama di coltello” dei lobi frontali e temporali, frequente l’atrofia dell’amigdala e del nucleo caudato.

Risparmio della circonvoluzione temporale superiore e dell’ippocampo



Atrophy of frontal and temporal lobes



Pick's disease  
Coronal section

# Quadro Clinico

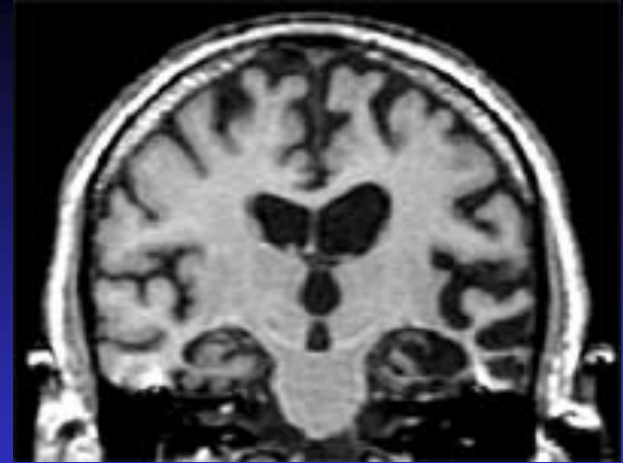
- Paradigmatico della demenza frontotemporale
- Età d'esordio: 4<sup>a</sup> – 5<sup>a</sup> decade
- Alterazioni del comportamento, della personalità, della condotta sociale e dell'espressione verbale, con relativa conservazione della memoria, dell'orientamento topografico e delle funzioni prassiche
- Possibile precoce comparsa dei sintomi della sindrome di Klüver-Bucy quali bulimia, iperoralità ed ipersessualità



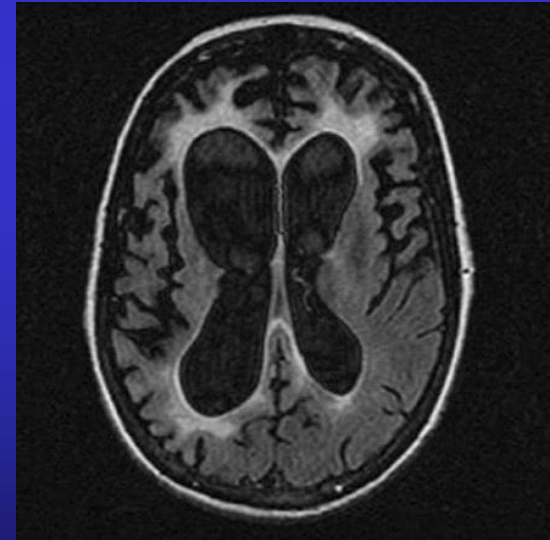
# Neuroimmagini

TC e RM: atrofia dei lobi frontali e dei lobi temporali, asimmetrica nei casi con precoci e prevalenti turbe del linguaggio e rarefazione della sostanza bianca sottocorticale maggiore di quella riscontrata nella malattia di Alzheimer

PET, SPECT: ipometabolismo frontale e temporale



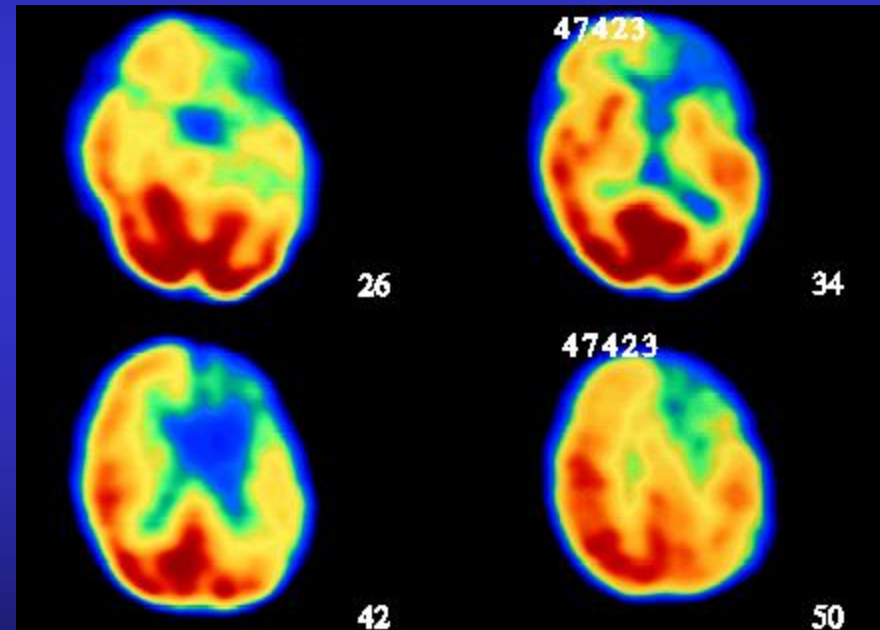
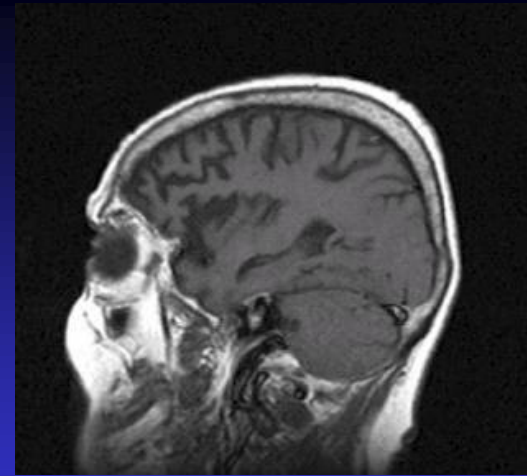
MRI: frontotemporal dementia



White matter hyperintensity associated with cortical atrophy in frontotemporal dementia.

# Afasia Primaria Progressiva

- Disturbo isolato e progressivo del linguaggio, caratterizzato da difficoltà nel reperimento di parole, riduzione della fluenza verbale e conservazione delle altre funzioni cognitive.
- Evoluzione verso la demenza conclamata
- Neuroimmagini: atrofia ed ipometabolismo in sede frontotemporale nell'emisfero dominante



Primary progressive aphasia.  
Left parasagittal (B) magnetic resonance images and  
axial positron emission tomography images

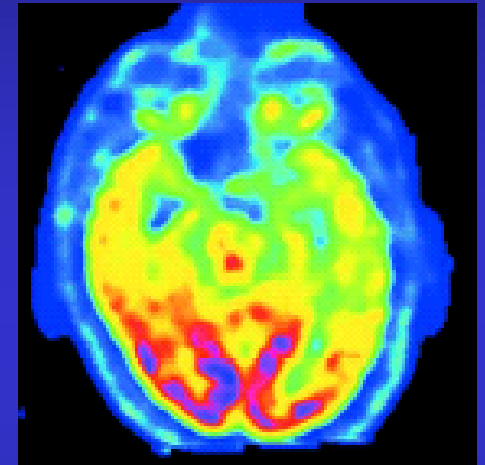
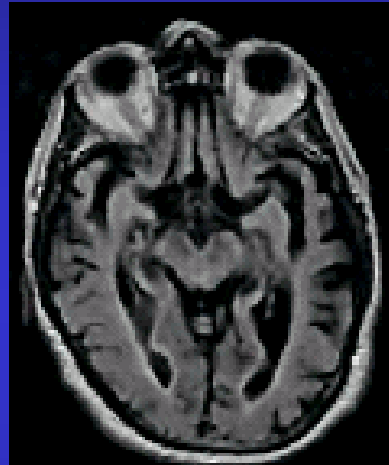
# Demenza Semantica

Processo patologico a carico  
dei lobi temporali  
bilateralmente

Alterazioni del linguaggio:  
afasia fluente, con parafasie e  
perdita del significato delle  
parole

Prosopoagnosia, agnosia per  
gli oggetti ed alterazioni del  
comportamento quali compulsività  
e perdita degli interessi

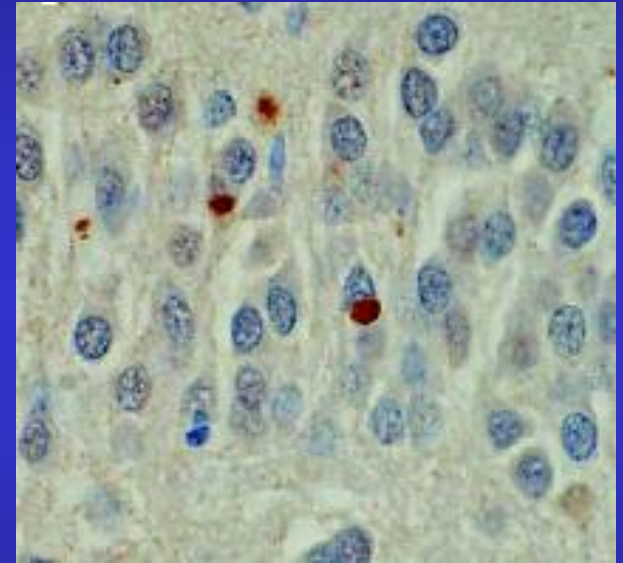
MRI e neuroimmagini funzionali:  
atrofia e ed ipometabolismo  
temporali prevalenti a sinistra



Semantic dementia.  
Axial magnetic resonance images and  
PET images.  
Focal atrophy and hypometabolism  
disproportionately affecting the left temporal lobe

# Demenza frontotemporale con amiotrofia

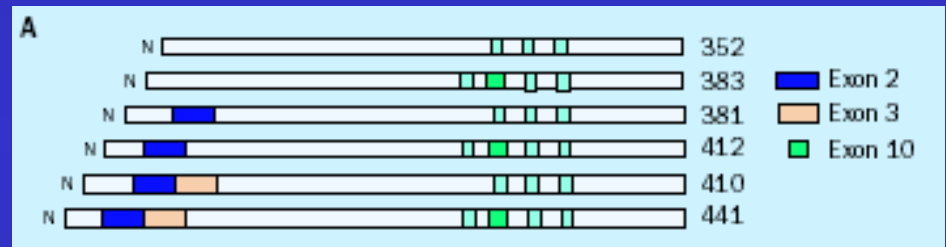
- Demenza frontotemporale associata a malattia del motoneurone
- Istopatologia: rarefazione neuronale della corteccia frontotemporale e delle corna anteriori. Nelle medesime aree inclusioni intracitoplasmatiche reattive all'ubiquitina
- Esordio in età presenile
- Disturbi del comportamento e del linguaggio spesso precedenti i segni di compromissione del I e II motoneurone
- Durata di malattia, 2-3 anni, decesso solitamente per insufficienza respiratoria



Intracytoplasmic ubiquitin inclusions typical of frontotemporal dementia with motor neuron disease.

# Demenza frontotemporale e parkinsonismo associata al cromosoma 17

- Mutazioni puntiformi negli esoni o nelle regioni non codificanti del gene della proteina Tau, localizzato nel cromosoma 17
- Neuropatologia: atrofia frontotemporale ed estesa ai nuclei della base, al mesencefalo ed al ponte
- Immunocitochimica: estesa patologia della proteina Tau che tende ad accumularsi nel citoplasma e nei prolungamenti di neuroni e glia
- Clinica: esordio in 3<sup>a</sup> – 4<sup>a</sup> decade, turbe comportamentali, alterazioni della condotta sociale, afasia fluente e sindrome acinetico-ipertonica



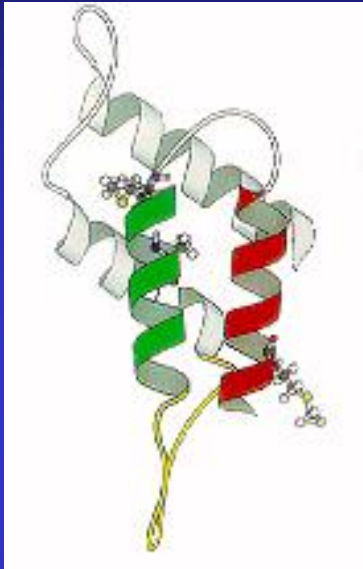
Schematic for the tau gene and the six isoforms of the tau protein.

# Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili

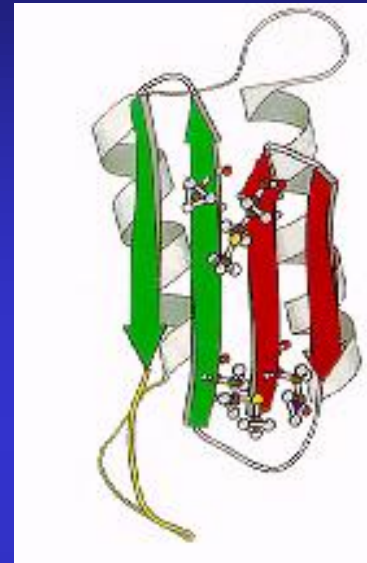
## Malattie da Prioni

- Encefalopatia spongiforme subacuta (malattia di Kreutzfeld-Jacob)
- Sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker
- Insonnia familiare fatale
- Kuru

# Encefalopatia spongiforme subacuta (malattia di Creutzfeldt-Jacob)



*Forma normale PrP*



*Forma Infettiva PrP*

Agente patogeno: particella infettiva proteinacea (proteinaceous infectious particle, PrP), priva di acido nucleico, resistente a DNAsi ed RNAsi, codificata sul braccio corto del cromosoma 20.

Nelle forme familiari evidenza di mutazione genica, nelle sporadiche probabilmente modificazioni conformazionali della struttura proteica normale con diminuzione della porzione proteica ad “ $\alpha$ -elica” ed aumento percentuale della porzione a foglietto “ $\beta$ -pieghettato”

# Epidemiologia

- Incidenza: 1-2 casi/1000.000/anno
- Unica modalità di trasmissione chiaramente dimostrata, iatrogena:

Trapianto corneale

Innesti durali

Utilizzo di GH e gonadotropine estratte da ghiandole pituitarie di donatore affetto

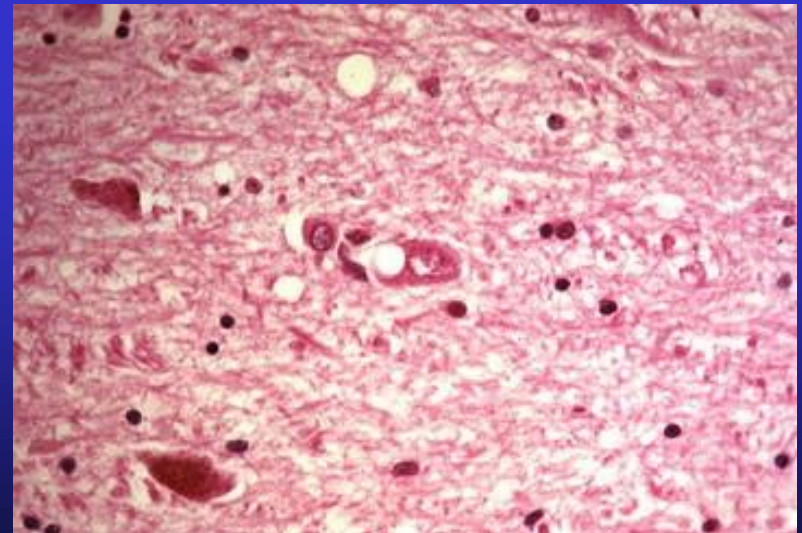
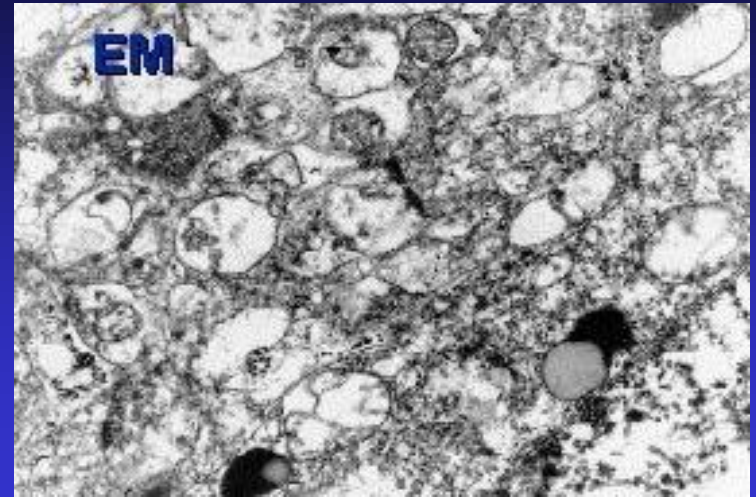
Strumenti neurochirurgici contaminati



# Anatomia Patologica

Colpite soprattutto la corteccia cerebrale e cerebellare in genere in modo diffuso.

Diffusa perdita neuronale con gliosi, accompagnata da vacuolizzazione o stato spongioso nelle zone colpite



Creutzfeldt-Jacob disease

# Quadro Clinico

Alterazioni del comportamento

Atassia cerebellare

Anomalie visive: distorsione della forma, dell'allineamento degli oggetti e deficit dell'acuità visiva.

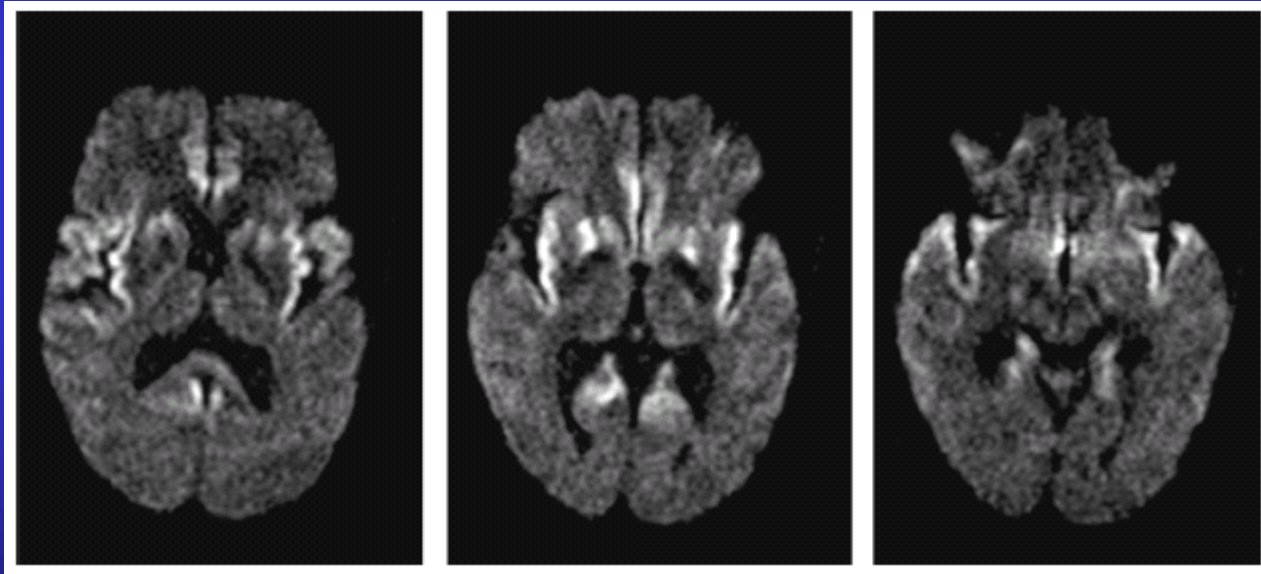
Contrazioni miocloniche, unilaterali e secondariamente generalizzate, provocate da stimoli sensitivi d'ogni tipo ma anche spontanee

Reazioni di sobbalzo per rumori intensi

Mutismo, stupor e coma

# Neuroradiologia

MRI: fine iperintensità nelle immagini pesate in T2 a livello dei nuclei lenticolari (80%)  
in fase conclamata



Three consecutive diffusion-weighted MRI slices of a 42-year-old patient with Creutzfeldt-Jakob disease, showing focal high-signal abnormalities in both temporal lobes.

# Indagini Strumentali e di Laboratorio

EEG: onde trifasiche bilaterali e sincrone ad andamento pseudoritmico (85%)

Liquido cefalorachidiano: presenza del frammento peptidico “14-3-3”, incremento di enolasi e neopterin

Anicorpi monoclonali diretti contro la proteina prionica anomala su materiale tonsillare

Immonoblotting: evidenza della Prp resistente alla proteasi K

# Decorso

- Assenza di terapie efficaci
- Costantemente fatale, exitus solitamente entro un anno dall'esordio

