

Delirio di gelosia associato a deficit della memoria

Orazio Zanetti¹, Angela Tommasoni^{1,2}, Giulia Lussignoli¹

Abstract

Alzheimer's disease is a progressive and fatal neurodegenerative disorder manifested by cognitive and memory deterioration, progressive impairment of activities of daily living, and a variety of neuropsychiatric symptoms and behavioural disturbances.

A correct and early diagnosis not only allows prompt treatment but can also give the person with Alzheimer's and his family more time to arm themselves with knowledge about this type of dementia and the best way to live with the disease. The role of Family Physician is very important in early diagnosis: dementia may be suspected if memory deficits are exhibited during the medical history and physical examination. Information from the patient's family members, friends and caregivers may also point to signs of dementia.

We report a case of a 75-years-old man who was suffering from cognitive deficits and behavioural problems: the first disease symptom was a strong feeling of jealousy towards his wife.

Keywords: *Alzheimer's disease, dementia, early diagnosis, jealousy*

Jealousy delirium associated with memory deficits. CMI 2007; 1(3): 111-122

¹ U.O. Alzheimer - Centro per la Memoria, IRCCS Centro S. Giovanni di Dio - Fatebenefratelli, Brescia

² Università degli Studi, Pavia

CASO CLINICO

Il signor MA, di anni 75, viene ricoverato presso il nostro IRCCS per la presenza di disturbi comportamentali, divenuti insostenibili per i familiari, associati a deficit cognitivi.

Da circa nove mesi la moglie e i figli descrivono la comparsa nel paziente di un deficit della memoria per fatti recenti, associato a difficoltà nella gestione del denaro e nella gestione dell'azienda di famiglia che ha fatto crescere ed è ora affidata per gran parte ai figli. Sempre da circa nove mesi sono presenti preoccupazioni eccessive nei confronti di situazioni normali della vita quotidiana con associata deflessione del tono dell'umore in assenza di causa apparente. Un mese prima di essere valutato presso il nostro IRCCS il paziente presenta un episodio di disorientamento spaziale topografico mentre guida la sua automobile; successivamente sono com-

Perché descriviamo questo caso?

Perché la possibilità di formulare una diagnosi precoce e accurata di demenza, sia sindromica che eziologica, rappresenta senza dubbio uno dei frutti più significativi del progresso scientifico e metodologico al quale si è assistito, soprattutto nell'ultimo decennio, nell'ambito delle neuroscienze. La pratica medica per molti anni ha misconosciuto le demenze soprattutto nei soggetti di età avanzata e molto avanzata. Ancora oggi è diffuso un certo "ageismo" (pregiudizio nei confronti della vecchiaia) che vede nel declino delle facoltà cognitive dell'anziano una naturale conseguenza dell'invecchiamento, o comunque un' "accettabile" condizione che non è meritevole di indagini diagnostiche, che peraltro non sarebbero comunque giustificate perché si ritiene, erroneamen-

Corresponding author

Prof. Orazio Zanetti
U.O. Alzheimer - Centro per la Memoria, IRCCS Centro S. Giovanni di Dio - Fatebenefratelli
Via Piastroni 4, Brescia
ozanetti@fatebenefratelli.it

te, che non esistano cure né farmacologiche né non farmacologiche. In realtà la tempestività della diagnosi e l'accuratezza della sua tipizzazione permettono di intervenire adeguatamente sui diversi domini, quali la cognitività, l'umore e il comportamento, lo stato funzionale e le condizioni socio-ambientali ed assistenziali; consentono inoltre di formulare una prognosi. Parte integrante del percorso di cura è il supporto dei familiari. La figura chiave per la formulazione del sospetto diagnostico e per garantire la continuità del processo assistenziale è il medico di famiglia

parsi ripetuti episodi di delirio di gelosia nei confronti della moglie con agitazione, ansia, nonché aggressività verbale. È quest'ultimo sintomo, il delirio di gelosia e le crisi d'ira verso la moglie, che ha indotto i familiari a rivolgersi al nostro ospedale.

Il paziente vive con la moglie al proprio domicilio e ha tre figli; ha frequentato la scuola per 8 anni e successivamente ha lavorato come falegname nella azienda di famiglia che ha fatto diventare un'azienda apprezzata impresa mobiliera. Non ha mai bevuto alcolici né fumato.

Dall'anamnesi patologica remota si evince che all'età di 68 anni è stato ricoverato per un intervento di by-pass aorto-coronarico; in quella occasione vennero riscontrate la presenza di ipertensione arteriosa (da allora in trattamento farmacologico), insufficienza renale cronica di grado lieve secondaria ad amiloidosi renale (trattata con cicli di melfalan e desametasone dal 2001 al 2002), anemia macrocitica, ipertrofia prostatica, dislipidemia e ipoacusia bilaterale. L'anno successivo è stato sottoposto ad un intervento di safenectomia destra.

Le domande da porre ai familiari

- *Da quanto tempo sono presenti i disturbi cognitivi (memoria, attenzione, orientamento temporo-spaziale, linguaggio, prassia, calcolo)?*
- *Qual è stato il primo disturbo cognitivo osservato (memoria, linguaggio o altro)? Come si è evoluto nel tempo?*
- *Vi è presenza di impatto funzionale (in particolare si indagano nei maschi le capacità di usare il telefono, fare acquisti, usare*

i mezzi di trasporto, assumere i farmaci, gestire le proprie finanze, e nelle femmine anche la capacità di preparare i pasti, governare la casa e fare il bucato)?

- *Sono presenti disturbi del comportamento (in particolare si indaga la presenza di apatia, sintomi depressivi, irritabilità, ansia, agitazione, insonnia, deliri, allucinazioni, alterazioni della condotta alimentare, disinibizione comportamentale)?*
- *Qual è la terapia farmacologica intrapresa? La risposta è efficace? Si sono manifestati effetti collaterali?*
- *Sono presenti pregressi traumi cranici, episodi depressivi, stato confusionale acuto in corso di patologie intercorrenti, cadute?*
- *Vi è familiarità per demenza?*

La raccolta anamnestica effettuata con la moglie ci permette di rilevare che la madre del paziente era affetta da malattia di Alzheimer esordita all'età di 79 anni.

Il paziente non ha mai presentato cadute, traumi cranici, episodi depressivi precedenti, stati confusionali o disturbi psichiatrici. Viene descritto come una persona socievole e ottimista, dedita alla propria attività lavorativa. Non vengono segnalati disturbi del sonno, alterazioni delle abitudini alimentari né variazioni di peso corporeo.

I parenti raccontano che i primi sintomi cognitivi a carico della memoria recente sono comparsi nove mesi prima del ricovero: il paziente si dimenticava dove riponeva gli oggetti o di recarsi ad appuntamenti per impegni lavorativi. La memoria autobiografica era conservata, così come il linguaggio e la capacità di ragionamento. Sul piano comportamentale erano comparse ansia per problemi futuri e difficoltà nel prendere decisioni. L'uomo era molto preoccupato all'idea di cedere parte del suo terreno per la costruzione di una rotonda vicino a casa e aveva commissionato otto preventivi per il rifacimento del tetto di casa procrastinando la scelta, tanto da costringere i figli a decidere per lui.

Un mese prima del ricovero era uscito in auto per recarsi a caccia in un luogo a lui ben conosciuto, ma non era stato in grado di giungere dove era diretto; era però rientrato al domicilio raccontando con disagio l'accaduto ai familiari. Successivamente erano comparsi deliri di gelosia nei confronti della moglie, particolarmente disturbanti e di difficile gestione. Per la presenza dei deliri i familiari si erano rivolti a uno specialista che aveva prescritto prazepam 20 mg e biperidene 2

Funzione	Test	Punteggio	Punt. Eq	Giudizio
Cognitività globale	MMSE	20/30	-	Patologico
Memoria episodica	Test dei 3 oggetti e 3 luoghi	3/9	-	Patologico
Memoria verbale a lungo termine	Memoria di Prosa	2/28	0	Patologico
Memoria non verbale a lungo termine	Richiamo Figura di Rey	0/36	0	Patologico
Memoria verbale a breve termine	<i>Digit Span</i>	6	4	Normale
Memoria non verbale a breve termine	<i>Spatial Span</i>	4	2	Normale
Linguaggio	Token Test	24,5/36	0	Patologico
	Fluenza per Lettera	13/3 min	1	Borderline
	Fluenza per Categoria	24/3 min	2	Normale
Abilità prassico-costruttive	Copia Figura di Rey	17/36	0	Patologico
Attenzione e funzioni esecutive	Test dell'orologio	3/6	-	Patologico
	<i>Trial Making Test A</i>	81 sec	2	Normale
	<i>Trial Making Test B</i>	530 sec	0	Patologico
	<i>Trial Making Test B-A</i>	449 sec	0	Patologico
Ragionamento astratto non verbale	Matrici di Raven	17/36	1	Borderline

mg, senza alcuna efficacia. Successivamente erano stati prescritti farmaci neurolettici in associazione (zuclopentixolo e promazina) a cui seguì grave peggioramento dal punto di vista cognitivo, comportamentale e soprattutto motorio. Il disturbo mnesico era peggiorato, era comparso disorientamento temporo-spaziale, lo stato di agitazione associato a irritabilità si era accentuato ed erano comparsi bradicinesia, rigidità ai quattro arti, tremore cinetico, atteggiamento camptocormico e disturbo della marcia.

In tali condizioni il paziente viene valutato presso i nostri ambulatori dove viene proposto il ricovero in attesa del quale vengono sospesi biperidene, zuclopentixolo e prazepan e prescritti lorazepam (2 mg) serale e trazodone (50 mg) due volte al giorno.

All'ingresso in reparto, dopo circa una settimana, i parenti riferiscono un miglioramento dello stato di agitazione, la bradicinesia e il disturbo della marcia erano regrediti, mentre permaneva il delirio di gelosia. Sul piano funzionale i familiari riferiscono che il paziente non è più in grado di usare i mezzi di trasporto, di assumere i farmaci, di fare acquisti e di gestire le proprie finanze (sono pertanto compromesse 4/5 delle attività strumentali della vita quotidiana); conserva invece piena autonomia nelle attività di base della vita quotidiana (attività della vita quotidiana, ADL, perse = 0/6).

La terapia in atto al momento del ricovero è la seguente:

- atenololo 25 mg/die;
- ramipril 2,5 mg/die;
- furosemide 25 mg due volte alla settimana;

- acido acetilsalicilico 100 mg/die;
- simvastatina 40 mg/die;
- alfuosozina cloridrato 10 mg/die;
- allopurinolo 150 mg/die;
- trazodone 50 mg x 2/die;
- lorazepam 2 mg serali.

Il paziente si presenta vigile, tranquillo, collaborante, disorientato nel tempo e parzialmente orientato nello spazio; presenta deficit della memoria episodica, alterazioni del linguaggio non evidenti e a un primo colloquio non emergono sintomi psicotici.

All'esame obiettivo neurologico postura e deambulazione risultano nella norma, mentre è presente una lieve paratonia agli arti superiori e inferiori. L'esame fisico è privo di elementi significativi.

Gli esami ematici rilevano che sono alterati esclusivamente gli indici di funzionalità renale (azotemia = 78 mg/dl, creatinina 2 mg/dl); funzionalità tiroidea, dosaggio di B12 e folati, calcemia e fosforemia sono invece nella norma. Nulla da segnalare per quanto riguarda gli esami di routine quali ECG e Rx torace.

La valutazione iniziale delle prestazioni cognitive tramite il test di screening *Mini Mental State Examination* (range = 0-30; valori normali > 24) evidenzia un punteggio patologico di 20/30: il paziente perde 4 punti nell'orientamento temporale, 1 punto nell'orientamento spaziale, 1 punto nel calcolo, 3 nel richiamo ed è evidente l'aprassia costruttiva (1 punto). Alla valutazione neuropsicologica testistica, il profilo cognitivo globale risulta caratterizzato da deficit della memoria a lungo termine, della comprensione verbale, delle funzioni prassico-costruttive e della pianificazione visuo-spaziale (Tabella I).

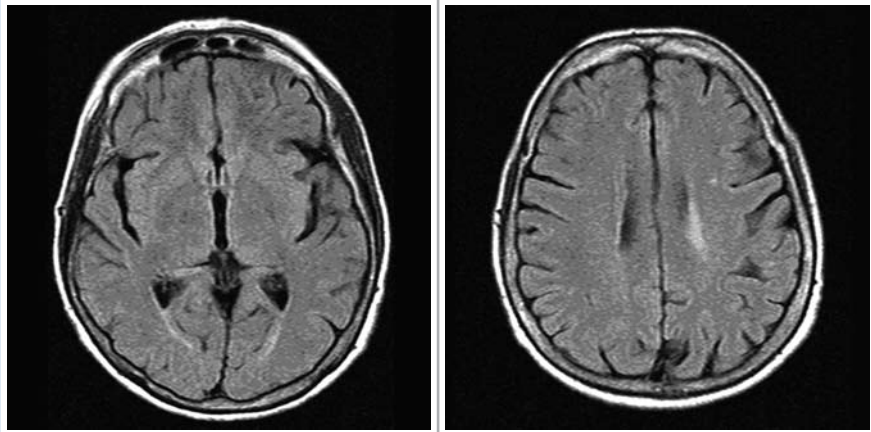
Tabella I

Valutazione neuropsicologica: paziente collaborante. Alla valutazione neuropsicologica testistica, il profilo cognitivo globale risulta caratterizzato da deficit della memoria a lungo termine, della comprensione verbale, delle funzioni prassico-costruttive e della pianificazione visuo-spaziale

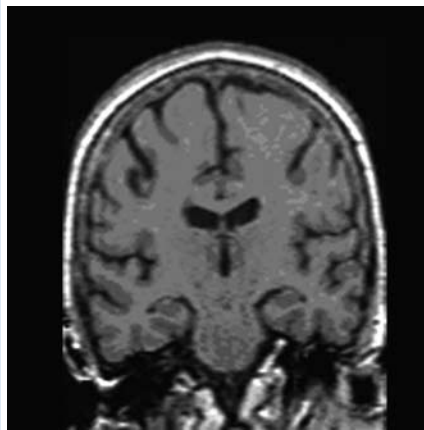
MMSE: *Mini Mental State Examination*

RM cerebrale

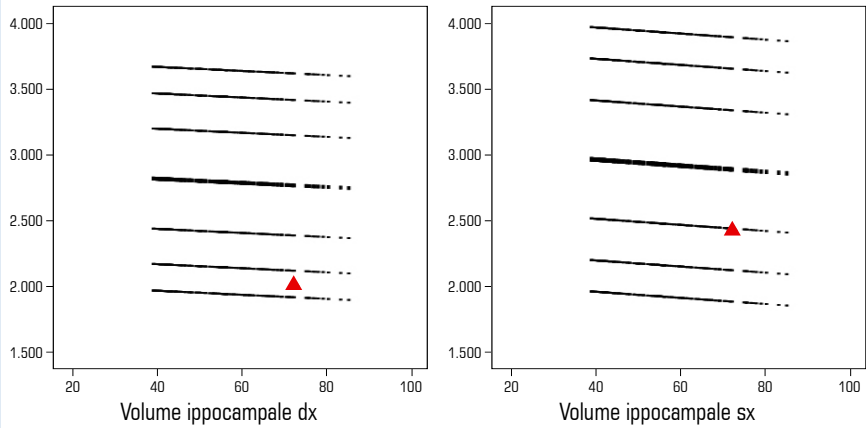
Lieve atrofia corticale a livello temporale e parietale posteriore



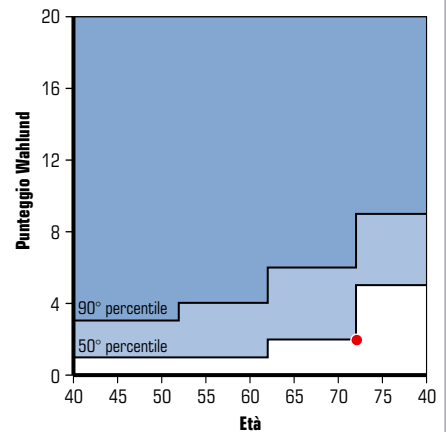
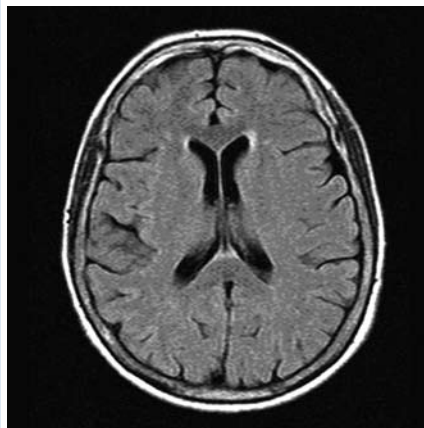
Atrofia temporale mesiale lieve: 1/4 a dx, 2/4 a sx alla scala di valutazione visiva di Scheltens (v.n. = 0-1)

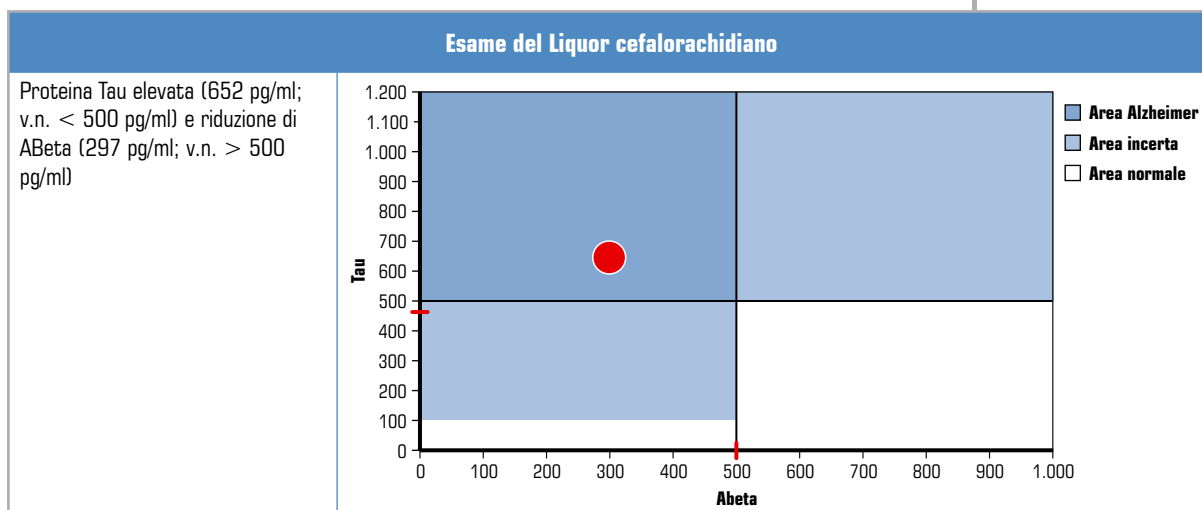


Volume ippocampale: 25° percentile a dx, tra il 1° e il 5° percentile a sx



Minimo danno vascolare sottocorticale: punteggio alla scala di danno vascolare sottocorticale di Wahlund = 1/3 nelle regioni frontali (2/30 totale)





Durante la prima notte di degenza vengono somministrati 25 mg di promazina per via intramuscolare per la presenza di insonnia associata a stato di agitazione. Il mattino seguente il paziente si presenta confuso, confabulante, completamente disorientato nello spazio e nel tempo, con notevoli difficoltà dal punto di vista motorio (bradicinesia, deambulazione non autonoma e caratterizzata da atteggiamento camptocormico). Questi disturbi si risolvono dopo due giorni.

Al momento dell'ingresso in ospedale, sulla scorta delle informazioni anamnestiche e cliniche, la diagnosi differenziale si poneva principalmente soprattutto tra due forme di demenza degenerativa: una a localizzazione prevalentemente corticale e iniziale interessamento dell'ippocampo e del lobo temporale mesiale (malattia di Alzheimer, AD); l'altra a sviluppo cortico-sottocorticale con interessamento dei nuclei della base e di altre strutture del tronco e della corteccia, con relativo risparmio del lobo temporale (demenza a corpi di Lewy, LBD). Al sospetto di LBD contribuisce la marcata sensibilità ai neurolettici manifestatasi in seguito alla prescrizione domiciliare e confermata in seguito alla somministrazione di promazina durante la prima notte di degenza.

Viene effettuata una TC encefalica senza mezzo di contrasto con reperto di lieve atrofia temporale più evidente a sinistra. La RM cerebrale evidenzia un volume ippocampale patologico a sinistra (Figura 1), in assenza di significative lesioni secondarie a danno su base vascolare. Il *pattern* di Tau e ABeta liquorale è suggestivo per malattia di Alzheimer.

Una scintigrafia cerebrale eseguita con un tracciante per il trasportatore della dopamina

(SPECT DaT-SCAN) indica una integrità delle terminazioni nervose pre-sinaptiche dopaminergiche del sistema nigro-striatale. A completamento delle indagini diagnostiche, è stato eseguito uno studio della qualità del sonno tramite una polisonnografia dalla quale è emerso: "non alterazioni del sonno REM che è caratterizzato da leggere sincronizzazioni verso gli stadi più profondi (stadio 3 e 4)". Il paziente non ha evidenziato disturbi da apnea del sonno o PLM (*Periodic Leg Movements*).

Nel corso della degenza il paziente ha mostrato un comportamento adeguato all'ambiente, eutimico, ha sempre presentato un elevato livello di collaborazione nei confronti di tutte le attività proposte (esami strumentali, interventi riabilitativi cognitivi, somministrazione di test cognitivi e funzionali). Raramente, solitamente in presenza dei familiari, ha mostrato episodi di ansia associata a depressione del tono dell'umore sempre secondari a deliri di gelosia nei confronti della moglie; regolare il ciclo sonno veglia. Dal punto di vista cognitivo la memoria episodica era ecologicamente compromessa, era presente deficit di apprendimento di materiale verbale e disorientamento parziale nel tempo. Ha partecipato quotidianamente a una terapia di gruppo di riabilitazione cognitiva. Dopo 15 giorni di degenza è stata intrapresa terapia con rivastigmina (con progressivo aumento posologico fino a 4,5 mg al giorno) con la quale si è ottenuto un miglioramento delle prestazioni cognitive e nel contempo la regressione del delirio di gelosia. La valutazione pre-dimissione delle prestazioni cognitive mostra un punteggio al MMSE di 23/30.

Il paziente viene dimesso con diagnosi di malattia di Alzheimer e con follow-up am-

Figura 1
 Esiti degli accertamenti di neuroimaging cerebrale e del dosaggio delle proteine Tau e ABeta42 liquorali

v.n.: valori normali

<p>Caratteristiche centrali (essenziali per una diagnosi di possibile o probabile LBD)</p> <p>Core features (due sintomi <i>core</i> sono sufficienti per diagnosi di probabile LBD; uno per possibile LBD)</p> <p>Caratteristiche suggestive (<i>suggestive features</i>): se uno o più di questi sintomi è presente insieme a uno o più dei <i>core features</i> può essere fatta una diagnosi di LBD probabile. In assenza di qualsiasi <i>core features</i>, uno o più dei sintomi suggestivi sono sufficienti per porre diagnosi di possibile LBD. La LBD probabile non può essere diagnosticata sulla base dei soli sintomi suggestivi</p> <p>Criteri di supporto (sono comunemente presenti ma non è dimostrato che abbiano una specificità diagnostica)</p> <p>Casi in cui una diagnosi di DLB è meno probabile</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Demenza definita come un declino cognitivo progressivo di intensità tale da interferire con le normali attività sociali o occupazionali 2. Il disturbo preminente o persistente della memoria può non essere presente negli stati precoci ma è di solito evidente nella progressione 3. Possono essere particolarmente evidenti deficit ai test di attenzione, funzioni esecutive (abilità frontali-sottocorticali) e abilità visuo-spaziali <ol style="list-style-type: none"> 1. Fluttuazioni della cognitività con importanti variazioni nell'attenzione e stato di coscienza 2. Ricorrenti allucinazioni visive che sono tipicamente strutturate e dettagliate 3. Parkinsonismo <ol style="list-style-type: none"> 1. Disturbi del sonno REM 2. Severa sensibilità ai neurolettici (sviluppo di parkinsonismo con minime dosi) 3. Ridotto <i>uptake</i> del trasportatore della dopamina nei gangli della base dimostrato dalla SPECT o dalla PET <ol style="list-style-type: none"> 1. Cadute ripetute e sincopi 2. Transitoria e inspiegabile perdita di coscienza 3. Severa disfunzione autonomia, per esempio ipotensione ortostatica o incontinenza urinaria 4. Allucinazioni in altre modalità (non visive) 5. Deliri strutturati 6. Depressione 7. Relativa conservazione della struttura del lobo temporale mediale alla TC/RMN 8. Generalizzato basso <i>uptake</i> alla perfusione PET/SPECT con ridotta attività occipitale 9. Anormale (<i>uptake</i> ridotto) alla scintigrafia miocardica con MIBG 10. Preminenti attività a onde lente all'EEG con onde nette del lobo temporale <ol style="list-style-type: none"> 1. In presenza di una malattia cerebrovascolare evidente come segni neurologici focali o dimostrata con <i>neuroimaging</i> 2. In presenza di qualunque altra malattia somatica o disordine cerebrale sufficienti a giustificare in parte o del tutto il quadro clinico 3. Se il solo parkinsonismo compare per la prima volta in uno stadio di demenza severa
--	---

Tabella II

Criteri diagnostici per la diagnosi di demenza a corpi di Lewy [6]

LBD: demenza a corpi di Lewy;

SPECT: single photon emission computed tomography

PET: positron emission tomography

MIBG: metaiodobenzilguanidina

bulatoriali con cadenza mensile, al fine di rivalutare il paziente e raggiungere gradualmente la posologia target di rivastigmina tra 6 e 12 mg/die.

DISCUSSIONE

La demenza è una incompetenza intellettuale acquisita cronicamente progressiva associata a cambiamenti della personalità, del comportamento e della emotività, che compromette le possibilità di una vita autonoma e quindi la qualità della vita del malato e di chi gli sta intorno. Per la malattia di Alzheimer, la messa a punto di criteri diagnostici internazionalmente accettati ha consentito il raggiungimento di elevati livelli di sensibilità e specificità rispetto alla diagnosi istologica di certezza. Va sottolineato che né la volumetria ippocampale, né il dosaggio delle proteine Tau e ABeta liquorali sono state sino ad ora

incorporate in condivise linee guida diagnostiche; la diagnosi di malattia di Alzheimer si fonda pertanto su criteri clinici che richiedono un'accurata raccolta anamnestica, un esame clinico fisico e neurologico, la valutazione del profilo cognitivo funzionale e comportamentale del paziente; la diagnosi viene corroborata con esami di routine per escludere patologie reversibili (es. distiroidismo, ipoparatiroidismo) e con TC o RM cerebrale per escludere patologie su base vascolare o processi occupanti spazio [1,2].

Recentemente, in centri specializzati, si sta diffondendo un impiego delle indagini di *neuroimaging* finalizzato a una più raffinata – e meno soggettiva o grossolana – analisi del grado di atrofia o di danno su base vascolare. Non è da escludere che queste indagini oggettive possano entrare a far parte di linee guida condivise [3]. Anche il dosaggio di Tau e ABeta liquorale non rientra in specifiche linee guida: fra i numerosi marker biologici

<p>Criteria per la diagnosi clinica di malattia di Alzheimer probabile</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Demenza stabilita dall'esame clinico e documentata dal <i>Mini Mental Test</i>, dalla <i>Blessed Dementia Scale</i>, o da esami similari, e confermata da tests neuropsicologici 2. Deficit di due o più aree cognitive 3. Peggioramento progressivo della memoria e di altre funzioni cognitive 4. Assenza di disturbi della coscienza 5. Esordio tra i 40 e i 90 anni, più spesso dopo i 65 6. Assenza di patologie sistemiche o di altre malattie cerebrali responsabili di deficit cognitivi e mnesici progressivi
<p>La diagnosi di malattia di Alzheimer probabile è suffragata da</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Deterioramento progressivo di funzioni cognitive specifiche quali il linguaggio (afasia), la gestualità (aprassia), e la percezione (agnosia) 2. Compromissione delle attività quotidiane e dei <i>pattern</i> di comportamento 3. Familiarità positiva per disturbi analoghi, particolarmente se confermati dal punto di vista neuropatologico 4. Conferme strumentali di: <ul style="list-style-type: none"> • normalità dei reperti liquorali standard • normalità o aspecificità dell'EEG • atrofia cerebrale alla TAC cerebrale con documentata progressione dopo osservazioni seriate
<p>Altre caratteristiche cliniche in accordo con la diagnosi di malattia di Alzheimer probabile includono, dopo l'esclusione di cause alternative di demenza</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Plateau</i> nella progressione della malattia 2. Associazione di depressione, insonnia, incontinenza sfinterica, disturbi della percezione, reazioni verbali emotive o fisiche di tipo catastrofico, disturbi sessuali, calo ponderale 3. Altre anomalie neurologiche, specialmente nei casi con malattia in fase avanzata, comprendenti segni motori quali ipertono, mioclonie o disturbi della marcia 4. Crisi epilettiche nella malattia in fase avanzata 5. TAC encefalica normale per l'età
<p>Caratteristiche che rendono la diagnosi di malattia di Alzheimer probabile incerta</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Esordio acuto, apoplettiforme 2. Presenza di segni neurologici focali quali emiparesi, deficit sensitivi, alterazioni campimetriche e incoordinazione nelle fasi precoci della malattia 3. Crisi o disturbi della marcia all'esordio o nelle fasi iniziali del decorso della malattia
<p>Diagnosi clinica di malattia di Alzheimer possibile</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Può essere fatta sulla base della sindrome demenziale, in assenza di altri disordini neurologici psichiatrici o sistemici sufficienti a causare demenza e in presenza di variazioni nell'insorgenza nella presentazione o nel decorso clinico 2. Può essere fatta in presenza di un secondo disturbo cerebrale che è in grado di produrre demenza ma che non è giudicato essere la causa della demenza 3. Deve essere usata per fini di ricerca quando un deficit severo delle capacità cognitive gradualmente progressivo è presente senza che sia possibile identificare un'altra causa
<p>Criteria per la diagnosi di malattia di Alzheimer definita</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. I criteri clinici di probabile malattia di Alzheimer e quadro istopatologico di malattia di Alzheimer ottenuto con biopsia cerebrale o all'autopsia

sono quelli che hanno mostrato il miglior profilo di sensibilità e specificità (attorno al 90%) per la diagnosi di malattia di Alzheimer e potrebbe essere utile come supporto diagnostico nei pazienti con malattia di Alzheimer molto lieve o "preclinica". L'ECG è fondamentale anche per escludere la presenza di blocchi atrio-ventricolari che sono una controindicazione assoluta all'impiego di farmaci anticolinesterasici (donepezil, rivastigmina e galantamina), specifici per la malattia di Alzheimer, la demenza a corpi di Lewy e la demenza associata a morbo di Parkinson (Parkinson-demenza).

Tornando al caso descritto, il paziente presentava sintomi tipici per la malattia di Alzheimer che ricordano la prima paziente descritta da Alois Alzheimer.

Nel 1907, infatti, Alois Alzheimer, e nel 1909 con maggiori dettagli Gaetano Perusini, descrissero il quadro clinico-patologico di una donna, Auguste D., di 51 anni che aveva sviluppato un progressivo decadimento cognitivo con deliri di gelosia e incompetenza sociale [4]. Anche il paziente qui esaminato presentava, da più di sei mesi, declino delle funzioni mnesiche con impatto funzionale e deliri di gelosia. Nel contempo il paziente aveva manifestato una elevata sensibilità ai neurolettici con rapida comparsa di sintomi della sfera extrapiramidale; l'ipersensibilità ai neurolettici non è tipica della malattia di Alzheimer bensì della demenza a corpi di Lewy, considerata la seconda più frequente demenza degenerativa dopo la malattia di Alzheimer, con una prevalenza del 10-15%.

Tabella III

Criteria per la diagnosi della malattia di Alzheimer (AD) secondo il National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) [7]

Identificare la demenza	<ul style="list-style-type: none"> • Storia clinica • Valutazione dello stato mentale • Esame generale e neurologico • Valutazione dello stato funzionale, della depressione, dei sintomi non cognitivi
Definire l'eziologia della demenza	<ul style="list-style-type: none"> • Esami di laboratorio • <i>Neuroimaging</i> • Test neuropsicologici • Puntura lombare (opzionale) • <i>Neuroimaging</i> funzionale (opzionale) • EEG (opzionale)

Tabella IV

Il percorso per la diagnosi e la valutazione della demenza

Così come le allucinazioni visive sono più tipiche della demenza a corpi di Lewy, i deliri (gelosia, l'atrocinio, persecuzione) sono più frequenti della malattia di Alzheimer [5]. L'ipotesi che potesse trattarsi di una demenza a corpi di Lewy ci ha indotto alla scelta di eseguire una scintigrafia cerebrale con tracciante per il trasportatore della dopamina per lo studio della eventuale degenerazione presinaptica neuronale della via nigro-striatale dopaminergica risultata negativa e quindi non suggestiva per demenza a corpi di Lewy. La terapia farmacologica specifica è simile nelle due condizioni patologiche e si avvale dei farmaci anticolinesterasici.

Le Tabelle II e III descrivono i criteri di riferimento internazionali per la diagnosi di demenza a corpi di Lewy [6] e di malattia di Alzheimer [7].

Il percorso diagnostico

Nella maggior parte dei casi sono i familiari che si accorgono della presenza di disturbi mnesici o comportamentali e indirizzano il paziente al medico. Meno frequentemente è il paziente stesso che avverte la presenza di problemi di memoria. Ancora più raramente il sospetto di una demenza emerge durante il colloquio clinico avviato per altri motivi, senza che siano stati riferiti sintomi cognitivi. L'approccio clinico al paziente con decadimento cognitivo è basato su una valutazione a più stadi. Il primo obiettivo è determinare se esiste un deterioramento cognitivo e se questo rispetta i criteri per la demenza. Se è identificata una sindrome dementigena, il secondo passo consiste nella valutazione necessaria a determinare l'eziologia della demenza [8, 9] (Tabella IV).

La diagnosi di demenza deve essere posta utilizzando criteri standardizzati, quali quelli citati precedentemente.

La dimostrazione della presenza di un declino delle funzioni cognitive rispetto ad un precedente livello raggiunto dal soggetto si basa quasi esclusivamente sulla raccolta della storia clinica e sulla valutazione dello stato mentale, poiché molto raramente è possibile disporre di valutazioni psicometriche antecedenti la comparsa dei sintomi clinici.

I criteri clinici per la diagnosi delle sindromi demenziali prevedono che il deficit cognitivo sia di entità tale da interferire con le abituali attività lavorative o sociali del paziente; non si tiene conto però del livello usuale di attività del paziente, né della possibile presenza di altre condizioni (ad esempio malattie croniche di natura somatica) che determinano disabilità, né del fatto che la compromissione funzionale possa essere secondaria a disturbi comportamentali o sintomi psichici. È intuitivo che le conseguenze funzionali della demenza tendono a manifestarsi precocemente se un soggetto mantiene responsabilità lavorative o sociali; nel caso di una persona anziana senza impegni sociali, con relazioni spesso limitate ai familiari più stretti e con mansioni ridotte anche nelle attività strumentali più semplici (spesso sostituita dai parenti per atteggiamento protettivo o per la presenza di malattie somatiche o deficit sensoriali disabilitanti), la valutazione dell'impatto funzionale di eventuali lievi deficit cognitivi è ardua e richiede una anamnesi attenta e mirata.

La diagnosi di demenza non può essere posta in presenza di uno stato confusionale acuto (*delirium*). La diagnosi differenziale fra queste due condizioni è agevole, perché il *delirium* è un quadro clinico ad esordio acuto o subacuto, con alterazioni dell'attenzione, dell'orientamento, del contenuto del pensiero, del linguaggio; vi è un'ampia fluttuazione dello stato clinico che generalmente si accompagna a disturbi dell'ideazione e della percezione (frequenti allucinazioni visive), inversione del ritmo sonno veglia, modificazioni dell'attività psicomotoria (più spesso iperattività, talora invece marcata apatia). In realtà, la demenza costituisce il principale fattore di rischio di comparsa di *delirium* in concomitanza con malattie acute di varia natura, stress psicofisici (ad esempio un intervento chirurgico oppure un cambio di residenza); dal 40 al 60% dei soggetti con demenza sviluppa almeno un episodio di *delirium* durante il decorso della malattia.

Tipo di demenza	Caratteri clinici salienti	Neuroimaging	Frequenza
Malattia di Alzheimer	Esordio con deficit mnesico (più raramente con deficit neuropsicologici focali) e precoce coinvolgimento globale delle funzioni cognitive. Possibile coesistenza di alterazioni comportamentali all'esordio; più frequenti nelle fasi intermedie e avanzate. Progressione graduale. Esame obiettivo neurologico negativo all'esordio	Atrofia temporo-parietale, talora asimmetrica, alla TC e RM. Iperperfusione nelle stesse aree alla PET	50-60%
Demenza vascolare sottocorticale	Esordio subdolo spesso caratterizzato da decadimento cognitivo con relativo risparmio della memoria, parkinsonismo con disturbo della deambulazione, depressione del tono dell'umore	Lesioni multiple in aree di confine o lacune nei gangli della base o lesioni estese della sostanza bianca periventricolare alla TC o RM. Alla PET iperperfusione irregolare	15-20%
Demenza vascolare ischemica ("multi-infartuale")	Esordio acuto spesso con sintomi "focali" e progressione "a gradini". Compromissione irregolare delle varie funzioni cognitive. Esame obiettivo neurologico con segni focali	Infarti singoli in aree strategiche (ad esempio infarti talamici, lobo temporale infero-mediale) o multiple lesioni corticali	
Demenza frontotemporale	Precoci disturbi comportamentali (disinibizione, perdita del controllo sociale, iperoralità, stereotipia), alterazioni dell'affettività (apatia, disinteresse, ipocondria, somatizzazioni) e precoci disturbi del linguaggio (monotonia, ecolalia, perseverazioni)	Atrofia lobare (frontale o frontotemporale) alla TC o RM. Iperperfusione frontale alla PET	2-9%
Demenza a corpi di Lewy	Fluttuazione dei disturbi (sia cognitivi sia dello stato di veglia), presenza di allucinazioni visive ben strutturate, segni extra-piramidali e frequenti cadute	Atrofia corticale aspecifica alla TC o RM. Iperperfusione occipitale alla PET. Degenerazione presinaptica neuronale della via nigro striatale dopaminergica alla SPET con DaTSCAN	7-25%
Degenerazione cortico-basale	Aprassia ideomotoria asimmetrica, afasia precoce, disinibizione e segni frontali, distonia di un arto, micolono focale e parkinsonismo	Atrofia corticale frontotemporale e sottocorticale striatale alla RM	Rara
Paralisi soprannucleare progressiva	Paralisi soprannucleare dello sguardo, instabilità posturale con cadute, disartria, deficit di attenzione e deficit cognitivo di tipo sottocorticale	Atrofia della porzione anteriore del corpo calloso alla RM. Iperperfusione corteccia frontale alla PET	Rara

La diagnosi di *delirium* può presentare difficoltà in soggetti con un iniziale deterioramento cognitivo; talvolta lo stato confusionale costituisce l'esordio della demenza o rappresenta l'episodio al quale i familiari fanno risalire l'inizio della malattia. In un paziente nel quale esordisce un *delirium*, la diagnosi di demenza non può essere comunque posta finché lo stato confusionale non si risolve o non è possibile ottenere una chiara anamnesi caratteristica per demenza.

Le modalità di esordio e di progressione della demenza, con l'ausilio del *neuroimaging*, sono generalmente sufficienti a differenziare le varie eziologie (Tabella V).

La diagnosi di demenza resta quindi essenzialmente clinica, nella quale grande importanza assumono una attenta raccolta della storia (Tabella VI), un corretto colloquio e l'esame obiettivo; solo pochi

esami strumentali sono considerati indispensabili.

Posta la diagnosi di demenza è necessario risalire all'eziologia della sindrome; purtroppo nella maggior parte dei casi la relazione causale non raggiunge un livello di certezza, ma solo un grado più o meno elevato di probabilità. La disponibilità di criteri clinici sempre più precisi ha però aumentato la sensibilità della diagnosi clinica, in particolare per la malattia di Alzheimer. A differenza di ciò che comunemente si crede, la diagnosi di malattia di Alzheimer è principalmente una diagnosi di inclusione, piuttosto che di esclusione. L'accuratezza dei criteri clinici rispetto ai dati neuropatologici è stata valutata solo per la malattia di Alzheimer e per le demenze vascolari. L'introduzione dei criteri NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/the Alzheimer's Disease and Rela-*

Tabella V
Caratteristiche clinico-strumentali differenziali fra le forme più frequenti di demenza

Obiettivi
<ul style="list-style-type: none"> • Stabilire la presenza di deficit cognitivi e valutare il loro andamento clinico • Definire una sindrome demenziale • Valutare il <i>pattern</i> di decadimento cognitivo e i sintomi non cognitivi associati per fare diagnosi eziologica di malattia
Procedure
<p>La storia di malattia va indagata in modo attento e scrupoloso attraverso un'intervista ai familiari del paziente, e possibilmente registrata in termini semplici, senza interpretazioni o deduzioni psicodinamiche (che sono spesso "guidate" dal referente)</p>
Quadro premorboso
<p>Definisce lo sfondo su cui ricostruire la storia di malattia e in cui collocare i disturbi che si sono man mano presentati. Occorre indagare il livello cognitivo e culturale, gli interessi, il grado di interazioni sociali e il carattere premorboso</p>
Esordio
<p>Il momento cruciale della raccolta anamnestica (e anche il più complesso) è la definizione dell'insorgenza della malattia (epoca e sintomo d'esordio).</p> <p>Esempi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Introduzione. Quando ha cominciato ad avere problemi "di testa"? Quando vi siete accorti che qualcosa non andava? • Esclusione di delirium. Ricordate comparsa improvvisa di agitazione psico-motoria, "confusione", deliri, allucinazioni, magari in coincidenza con un'ospedalizzazione, o un trasloco, o una vacanza? Quanto sono durati i sintomi? Quando la crisi si è risolta, è tornato tutto come prima? Se no, che sintomi sono rimasti? In che cosa il paziente era diverso da prima? • Definizione del disturbo di memoria. Come era la memoria, all'epoca? Non ricordava fatti appena successi? Non ricordava appuntamenti e scadenze? Non ricordava dove riponeva gli oggetti? Ripeteva più volte le stesse domande e non ricordava le risposte? Dimenticava le visite di figli e nipoti? Il disturbo era costante o fluttuante? Generale o selettivo? • Definizione di eventuali disturbi del linguaggio. Non trovava le parole durante il discorso? Usava spesso i termini "il coso", "la cosa" per indicare oggetti o persone? Usava giri di parole? Sbagliava a pronunciare le parole? Es.: diceva "latto" o "sedia" invece di "letto"? Non ricordava il significato di parole di uso comune? • Orientamento topografico. Si è perso per strada? Dove? In un posto nuovo? In una zona nota che frequentava spesso? In casa sua? • Sintomi motori. Ha cominciato ad apparire più lento rispetto al passato? Camminava male, a gambe larghe, a passi irregolari? Le pareva più rigido? Cadeva frequentemente? In che circostanze cadeva? • Comportamento: UCLA-NPI. Indagare eventuali disturbi comportamentali (vedi) • Impatto funzionale. Indagare impatto sulla funzione
Progressione
<ul style="list-style-type: none"> • Che cosa è successo in seguito? Raccogliere la storia di ogni sintomo rilevato all'esordio: è rimasto stabile o è peggiorato nel tempo? Quando è peggiorato? Come è peggiorato? • Sono comparsi altri sintomi (vedi domande dell'esordio)? Quando? E questi come sono progrediti? • Quando ricordate per la prima volta la comparsa di impatto funzionale? Cosa ha smesso di fare, o cosa ha cominciato a fare meno bene? • Storia dei disturbi comportamentali: tempo di comparsa, decorso ed eventuale risoluzione (con o senza trattamento) dei disturbi comportamentali • Anamnesi farmacologica • È mai stato trattato con Aricept, o Memac, Exelon o Prometax, o Reminyl? Quando? A che dosaggio è arrivato? Con quali effetti? Ha sospeso il trattamento? Quando e perché? • È mai stato trattato con farmaci per il controllo dei disturbi comportamentali? Quando? A che dosaggio? Che effetto hanno avuto?

Tabella VI

La raccolta anamnestica nella diagnosi delle demenze

UCLA-NPI: UCLA Neuropsychiatric Inventory

ted Disorders Association) ha aumentato la correttezza della diagnosi clinica di malattia di Alzheimer, che è passata dal 50-80% all'80-100%. Per la demenza vascolare, nonostante l'introduzione nel 1993 della definizione dell'NINDS-AIREN Group (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*), l'accuratezza dei criteri clinici

sembra ancora piuttosto bassa. Recenti studi di correlazione clinico-patologica hanno mostrato che la specificità dei criteri classificativi per la demenza vascolare è tra il 65% e l'80%, mentre la sensibilità è tra il 58% e il 63%.

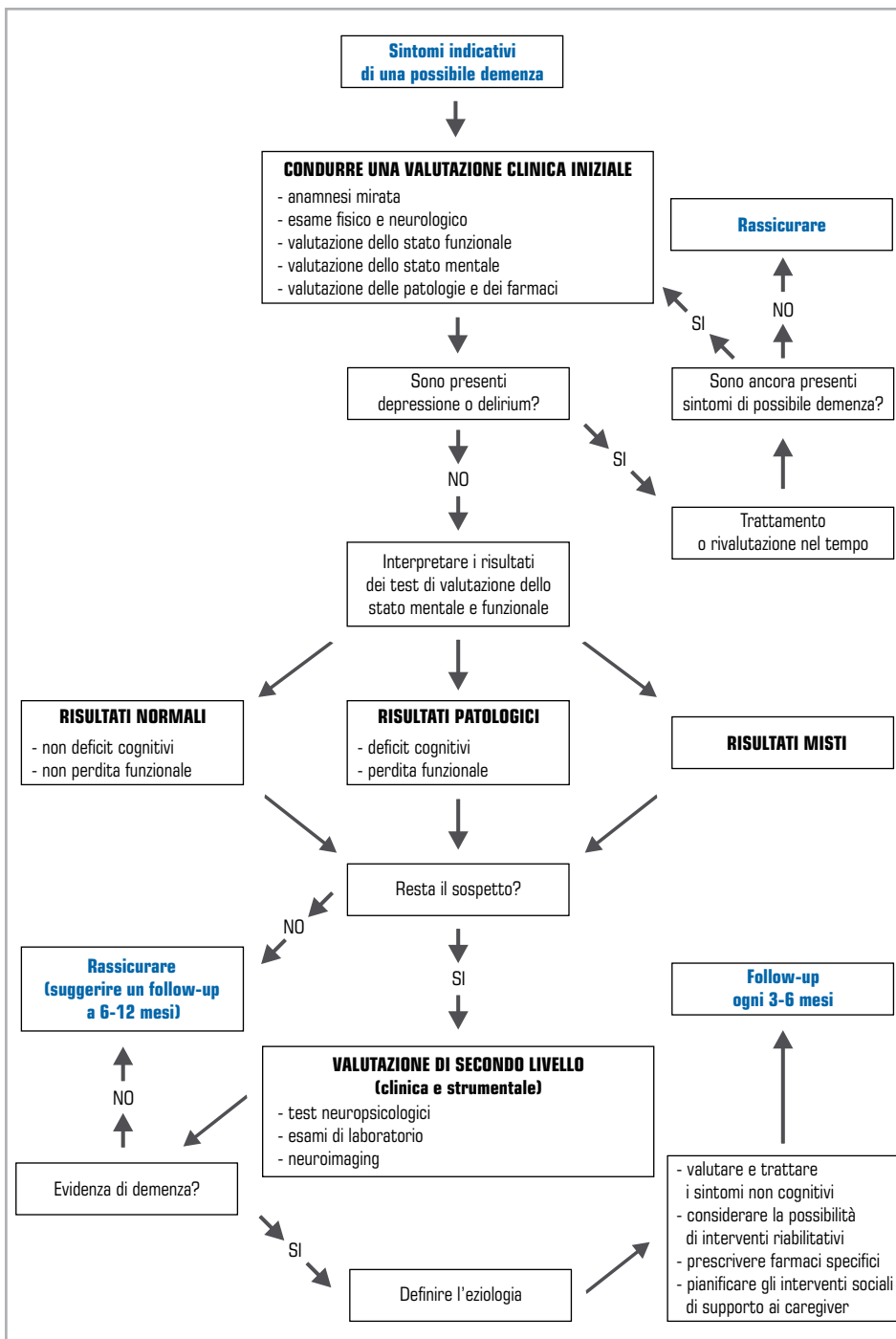
Il percorso diagnostico per un paziente affetto da una sospetta demenza è riassunto nell'algoritmo posto in calce all'articolo.

CONCLUSIONI

La disponibilità di procedure finalizzate alla diagnosi tempestiva in un paziente affetto da decadimento cognitivo rappresenta senza dubbio il risultato di un significativo progresso metodologico della pratica medica. La tempestività della diagnosi di demenza e l'accuratezza della sua tipizzazione favoriscono l'adozione di interventi mirati finalizzati al miglioramento dei principali

domini – cognitivà, emotività-comportamento, stato funzionale e relazioni sociali – che nel decorso abitualmente lungo caratterizzano l'evoluzione della malattia [10]. Oltre la diagnosi, la gestione del paziente affetto da invecchiamento cerebrale patologico, nella ampia gamma delle sue molteplici varianti – dal lieve decadimento cognitivo alla demenza conclamata –, richiede abilità che sappiano coniugare competenze clinico-diagnostiche e di gestione della cronicità.

ALGORITMO PER LA VALUTAZIONE DELLA DEMENZA



BIBLIOGRAFIA

1. Cummings JL. Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 56-67
2. Ritchie K, Lovestone S. The dementias. *Lancet* 2002; 360: 1759-66
3. Frisoni GB. Dementia: important advances in research in 2006. *Lancet Neurol* 2007; 6: 4-5
4. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's Disease. *Lancet* 1997; 349: 1546-9
5. Galvin JE, Polack J, Morris JC. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology* 2006; 67: 1605-11
6. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-72
7. McKhann et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS ADRDA Work Group under the auspices of the department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44
8. Zanetti O, Geroldi C. Il geriatra e la gestione del paziente con deficit cognitivi. In: Antonelli Incalzi R. (a cura di) *Le basi culturali della geriatria*. Roma: Tipografia Cooperate, 2005; pp. 121-40
9. Bianchetti A, Trabucchi M. La valutazione clinica del demente. In: Trabucchi M. (a cura di) *Le demenze*. Torino: UTET, 2005; pp. 37-101
10. Zanetti O, Bianchetti A, Trabucchi M. Il Geriatra e la gestione del paziente demente. *Giorn Gerontol* 1995; 43: 343-9