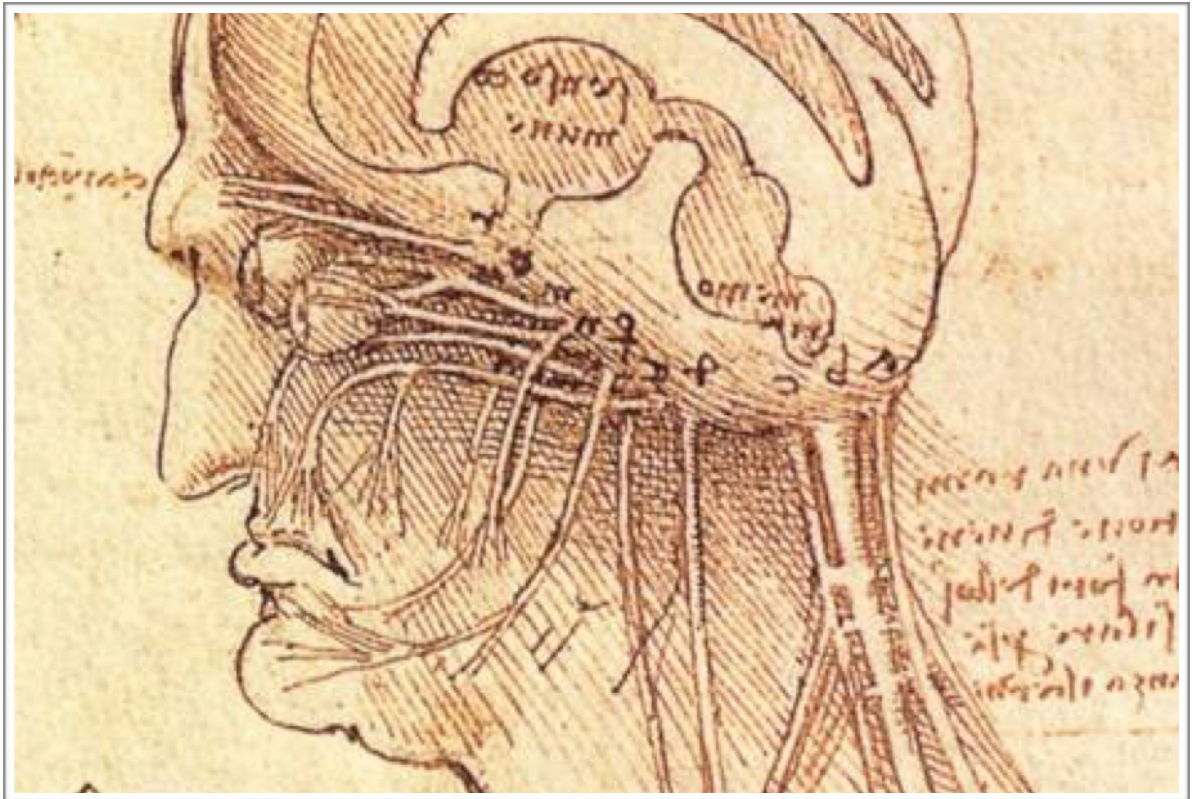


Patologia Degenerativa Encefalica



nell' età adulta e anziana

Inquadramento clinico

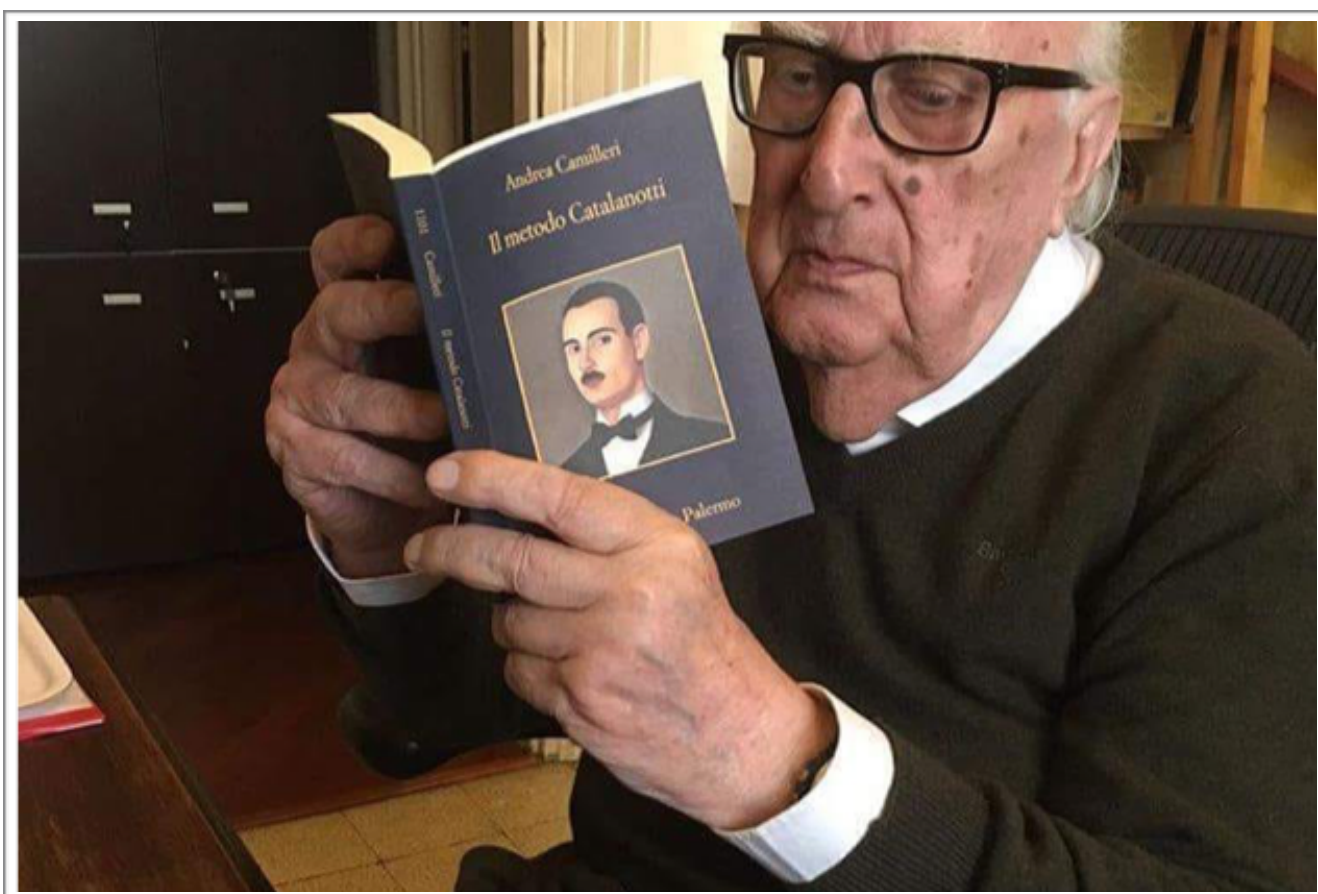
PARTE 1

Encefalopatie vascolari e degenerative

Walter Borsini

Encefalopatie vascolari e Degenerative

Inquadramento clinico



INTRODUZIONE

Come tutti sappiamo , è possibile invecchiare bene , e sappiamo anche che alcuni comportamenti aiutano a farlo.

Ecco tre buone regole:

1. Alzarsi da tavola con un po' di fame
2. Molto movimento, che sia piacevole ed efficace a smuovere i parametri cardiocircolatori
3. Un buon medico di base (aiutato da specialisti, se necessario) per la prevenzione delle malattie in particolare cerebrovascolari

Con *normal brain aging* intendiamo l' invecchiamento, con una buona qualità della vita personale e di relazione, anche in età avanzata, più prosaicamente chiamato anche *invecchiamento senza demenza*

Tuttavia ci sono molti ostacoli che il nostro cervello incontra sulla strada di un buon invecchiamento.

Io parlerò di alcuni di questi ostacoli , dividendo la mia esposizione in due parti. Dapprima, come dice il titolo, faremo una panoramica sui cambiamenti inevitabili che accompagnano l' invecchiamento, anche quello normale, senza alterazioni cognitive significative; poi parleremo dei principali processi patologici, cioè di quelli vascolari e degenerativi, che sono all' origine della maggior parte delle demenze; e infine parleremo di alcune cause più particolari di demenza, come l' idrocefalo normo-teso, o di situazioni che comunque entrano in diagnosi differenziale con le demenze, come il Delirium.

I CAMBIAMENTI DEL CERVELLO DURANTE L'INVECCHIAMENTO

I processi patologici a cui accenneremo brevemente esordiscono in maniera subdola , sub-clinica , in soggetti perfettamente normali anche sul piano cognitivo e motorio, si sviluppano lentamente, insidiosamente, arrivando negli anni, ma non in tutti i soggetti , a quadri di evidente compromissione cognitiva o del cammino.

Con l' età, il cervello va incontro a diversi cambiamenti, le modifiche strutturali correlate all' invecchiamento stesso e processi degenerativo – vascolari patologici, spesso subclinici e inapparenti

Molti di questi cambiamenti possono essere osservati alla Risonanza Magnetica, già molti anni prima che essi provochino sintomi clinicamente rilevabili, e quindi anche in soggetti che sono ancora asintomatici e cognitivamente normali

Ci sono importanti differenze inter-individuali

- nella precocità di comparsa,
- nella velocità di progressione
- nelle conseguenze clinico-cognitive a parità di danno strutturale

Quindi, oltre l'età, molti altri fattori causali/protettivi (non ancora sufficientemente noti) intervengono a determinare il quadro clinico in ogni singolo paziente.

Che cosa vediamo a livello micro-strutturale nel cervello che invecchia?

Ecco alcuni esempi:

1. Perdita di consistenza, gliosi, demielinizzazione, perdita di assoni
2. Lesioni infartuali, distruttive, lacunari o estese
3. Micro-emorragie
4. Perdita di volume globale, atrofia cortico-sottocorticale regionale, degenerativa e/o vascolare; l'atrofia interessa anche la sostanza bianca - e non solo la sostanza grigia -. L'atrofia della sostanza bianca è critica perchè estese reti neurali la attraversano, che sono necessarie per molti processi di ordine superiore inclusi attenzione, funzioni esecutive, funzionamento visuale/non verbale, e in generale per la velocità dei processi stessi. La riduzione della integrità della sostanza bianca pre-frontale è uno dei meccanismi sottostanti il rallentamento delle percezioni e della memoria episodica nell'anziano.
5. Accumuli di amiloide, proteina tau, sinucleina. In particolare recenti acquisizioni suggeriscono che la patologia della proteina tau preceda di anni l'accumulo di amiloide dell'Alzheimer, anche nelle strutture sottocorticali, come l'ippocampo.
6. Altri processi non ancora noti, non ancora visibili al neuroimaging, ma che hanno a che fare con la struttura microscopica e cellulare dei network neurali. Questo ultimo punto è particolarmente importante, anche se è quello che

conosciamo meno, perché probabilmente è quello che condiziona le differenze sintomatiche tra soggetti che apparentemente hanno analogo carico lesionale strutturale al neuroimaging.

Come suddividiamo la compromissione cognitiva ? Un soggetto può essere:

- Cognitivamente integro
- Con Compromissione cognitiva lieve (*Minimal Cognitive Impairment o MCI*)
- Con *Demenza*, quando la compromissione cognitiva impatta in maniera significativa seppure parziale sulle usuali attività quotidiane e quindi sull' autonomia sociale e/o personale. Di solito nella demenza, oltre al calo di memoria sono interessati altri domini e competenze cognitive «focali», come il linguaggio o le prassi. La persona non riesce a trovare strategie compensative ai suoi deficit, sufficienti a preservarne appunto una soddisfacente autonomia sociale e personale

I soggetti con demenza possono avere una compromissione lieve , moderata o

TAB. 1 Cause di Demenza

Demenze associate a disturbi motori, e del cammino

- Forme vascolari
- Forme degenerative come la Demenza Fronto-Temporale, che esiste in diverse varietà, con maggior compromissione comportamentale, del linguaggio o motoria , e raramente anche associata a malattia del secondo motoneurone
- Parkinson Demenza (Malattia dei Corpi di Lewy)
- Altre forme extrapiramidali (Paralisi Sopranucleare Progressiva o PSP, Atrofia Multisistemica o MSA)

Demenze di solito non associate a disturbi motori, del cammino

- Alzheimer

severa.

Quelle riportate nella **TAB. 1** sono le *malattie che più frequentemente possono evolvere a Demenza*. E' bene distinguerle in base alla frequenza con cui al disturbo cognitivo si associa un disturbo motorio.

ENCEFALOPATIA VASCOLARE E ENCEFALOPATIA DEGENERATIVA

Possiamo vedere adesso più in dettaglio alcune delle alterazioni patologiche cui l'encefalo va incontro nell'invecchiamento.

Come abbiamo visto molto frequenti sono le **alterazioni della sostanza bianca su base vascolare-ischemica**. Queste appaiono come iper-intensità della sostanza bianca encefalica alla RM. Nella popolazione generale in uno studio di comunità su quasi 700 persone seguite prospetticamente fino all'età di 73 anni, che si è occupato delle iper-intensità della sostanza bianca, la cui origine è di solito vascolare (**FIG. 1**). A 73 anni solo il 16% è sostanzialmente del tutto indenne da queste alterazioni, mentre il 17% le presenta in modo discreto o severo. Il 67% dei soggetti presenta alterazioni lievi.

Naturalmente queste alterazioni possono comparire anche molto prima dei 70 anni, come si vede nella **FIG 2**, di casi seguiti personalmente, figura che ci vuole mostrare proprio che l'età d'insorgenza di questa alterazioni presenta importanti differenze inter-individuali; così possiamo trovarle in soggetti di 50 ma possono essere ancora assenti in alcuni soggetti di 85 anni

Questo tipo di alterazioni resta asintomatico per anni o decenni, tanto che spesso vengono scoperte per caso. Possono passare anni, qualche volta decenni, prima che esse, accumulandosi nel cervello, finiscano per creare una compromissione significativa delle funzioni corticali cognitive o dell'andatura.

FIG 1

Neurobiol Aging. 2015 Feb;36(2):909-18. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.048. Epub 2014 Oct 13.
 White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain.
 Maniega SM¹, Valdés Hernández MC¹, Clayden JD², Royle NA¹, Murray C³, Morris Z⁴, Arribas BS⁵, Gow AJ⁶, Starr JM⁷, Bastin ME⁸, Deary J⁹, Wardlaw JM¹ PMID: 25457555 PMCID: PMC4321830 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.048
[Free PMC Article](#)

NAWM → WMH

Frequenza e grado delle WMH in una coorte seguita prospetticamente fino a 73 anni
 (studio di comunità)

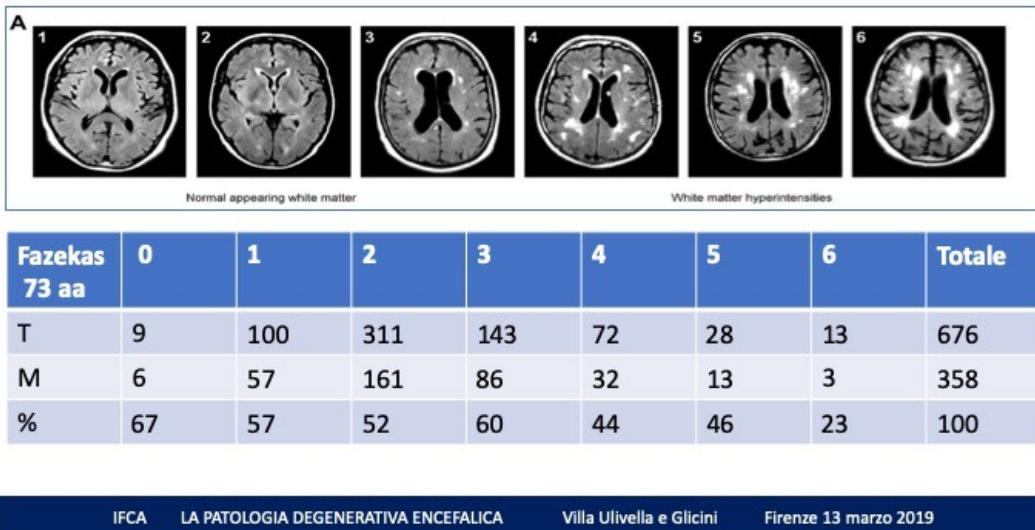


FIG 1 Frequenza di comparsa delle alterazioni della sostanza bianca nella popolazione generale

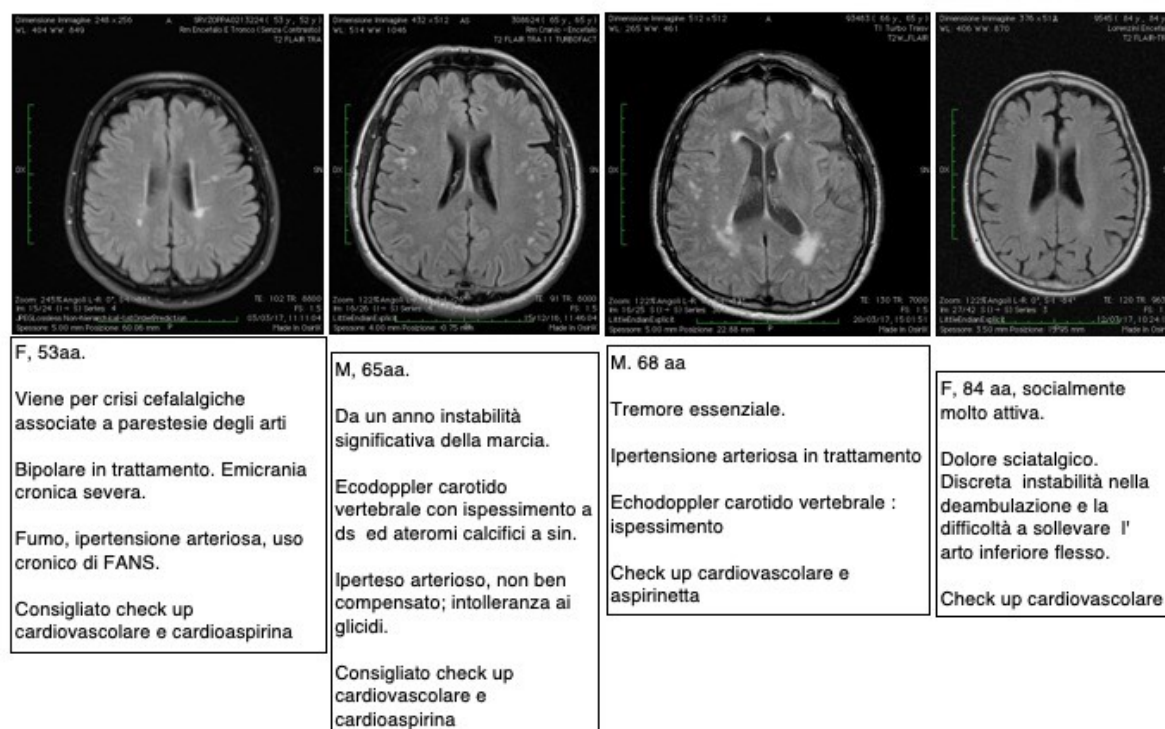
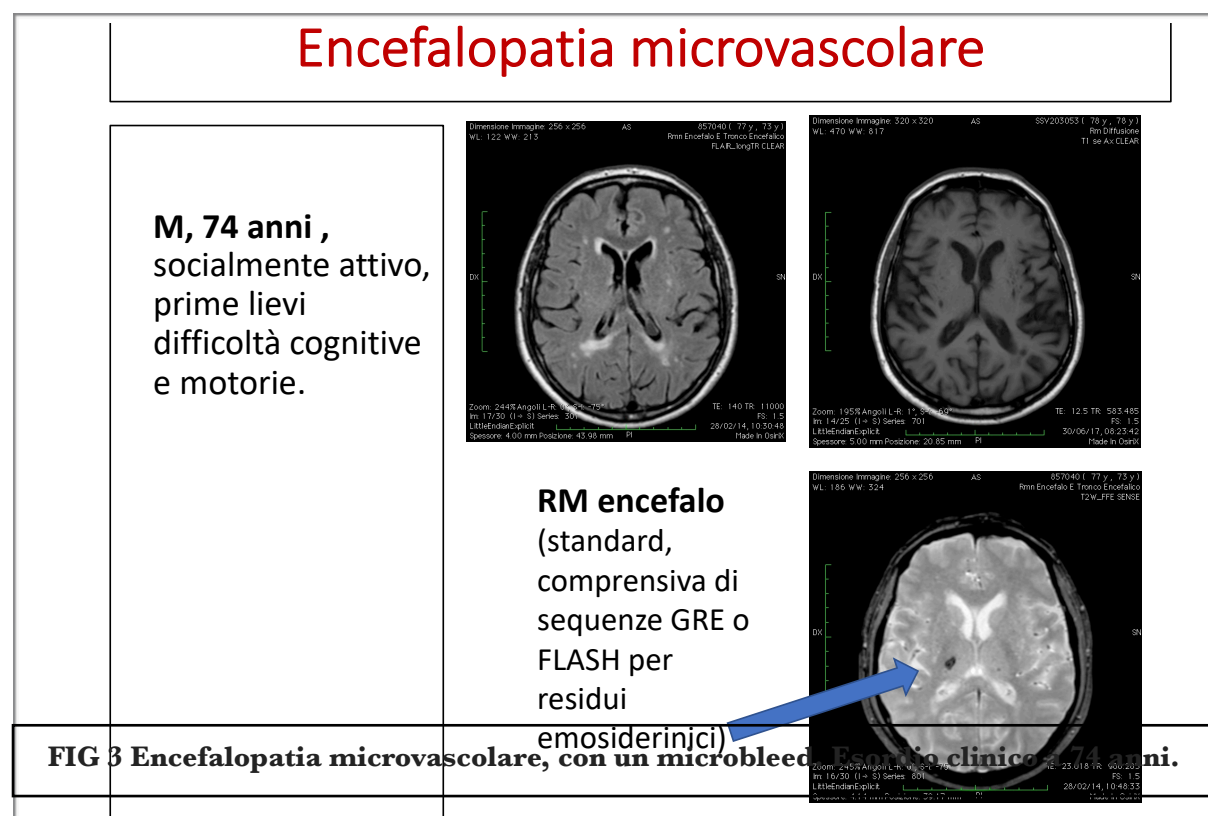


FIG 2 Alcuni esempi di encefalopatia vascolare in soggetti tra 53 e 84 anni di età.

Nella figura successiva (**FIG. 3**) possiamo vedere le neuro-imagini di un paziente che comincia presentare i primi disturbi cognitivi su base cerebro-vascolare intorno ai 74 anni. La diapositiva mostra, oltre alle alterazioni ischemiche di cui stiamo parlando, anche una micro-sanguinamento, che invece appare nero in alcune particolari sequenze della RM (Gradient Echo)

Una breve sintesi sulla patologia vascolare ischemica e micro-emorragica che



può compromettere il normal brain aging:

- L' encefalopatia vascolare non è un' emergenza; di per sé, in assenza di altri indicatori clinici, non predice eventi imminenti
- Le alterazioni cerebrali vascolari asintomatiche (infarti silenti, leuco-encefalopatia, lesioni iperintense della sostanza bianca, microsanguinamenti) possono precedere lo stroke o il declino cognitivo di decenni.**
- L' encefalopatia vascolare è comunque un' opportunità per una prevenzione di lungo termine degli eventi cerebrovascolari e del declino cognitivo soprattutto con il trattamento dei fattori di rischio vascolare

- Talvolta è necessaria una Diagnosi Differenziale con malattie molto aggressive come la Sclerosi Multipla o le vasculiti (diagnosi differenziale sulla base dell'evoluitività, dell'estensione in relazione all'età del soggetto, della morfologia delle lesioni, dei sintomi associati)
- Non sappiamo con certezza se l'aspirina riduce il rischio di TIA/stroke o declino cognitivo in questi pazienti, ma sembra razionale usarla in base al profilo di rischio del paziente, dopo aver impostato un percorso di check up vascolare e il trattamento dei fattori di rischio stessi
- Un follow up del neuroimaging di lungo termine è consigliabile

Con l'invecchiamento, **il cervello va anche incontro ad atrofia, a perdita di massa neuronale** ¹

- tra i pazienti con normal brain aging, i volumi della intero cervello, della sostanza bianca e della corteccia decrescono del 0,45% per anno
- quando c'è una sintomatologia anche di modesto declino cognitivo, la velocità di decrescita della sostanza grigia è pari al doppio di quella del normal aging brain, vale a dire intorno allo 0.98% per anno

L'atrofia cerebrale, in particolare dei poli temporali e del corno d'ammone, è una caratteristica delle demenze degenerative, e tra questa in particolare dell'**Alzheimer**.

Questa ultima è una proteinopatia duale (amiloide e tau) caratterizzata dalla coesistenza di aggregati extra-cellulari di A β 42 e A β 40 fibrille, che formano le placche neuritiche, e da aggregati intra-cellulari di tau iper-fosforilata (P-tau), chiamati neuro-fibrillary tangles (NFTs) ².

- Il processo patologico inizia decenni prima della comparsa dei sintomi, con l'accumulo di amiloide, poi di tau, poi compare la neuro-degenerazione (atrofia al neuroimaging) e infine la sintomatologia
- Tutto questo è monitorabile nel tempo con il neuroimaging molecolare e strutturale
- Particolari profili cognitivi (deficit cognitivi focali + deficit di memoria; minor funzionamento del default mode network al neuroimaging funzionale, cosa che probabilmente corrisponde alla condizione del paziente «perso in un bicchier

d'acqua»; sono alterate le competenze cognitive specifiche, non solo le funzioni esecutive)

- I disturbi motori assenti anche quando i sintomi cognitivi sono francamente evidenti; non c'è perdita del controllo sfinterico, anche se nei casi avanzati ci può essere un comportamento inappropriato

- Fattori di rischio genetico

- Nell' Alzheimer autosomico dominante (ADAD) ci sono mutazioni conosciute nei geni APP, presenilin-1 (PSEN1) and presenilin-2 (PSEN2), che contribuiscono direttamente a incrementare la produzione di A β 42 delle formazioni amiloidee e dell' infiammazione.

- L' Alzheimer sporadico è una malattia complessa sul piano genetico, con la apolipoprotein E ϵ 4 allele (APOE* ϵ 4) come principale fattore di rischio. Gli omozigoti per questo allele hanno un rischio di Alzheimer aumentato di 15 volte, mentre gli eterozigoti per lo stesso allele hanno un rischio di Alzheimer aumentato di 3 volte.

Gli accumuli di amiloide e tau sono documentabili con la PET, rispettivamente con Pittsburgh composto B e con Flortaucipir, come

FIG 4 Il ruolo della PET amiloide e della PET Tau nella diagnosi differenziale delle Demenze degenerative

si vede nella figura (FIG 4). Nella figura si vedono le immagini di una soggetto con Alzheimer, che presenta positività per la presenza di accumuli di amiloide, tau e atrofia cerebrale. Il secondo soggetto presenta solo accumuli di amiloide, non di tau, e non ha ancora atrofia né demenza. Può essere considerato un Alzheimer pre-clinico. Il terzo soggetto presenta severi accumuli di amiloide, severa atrofia e franca demenza, ma non accumuli di tau, e sicuramente è una Demenza non- Alzheimer.

In uno studio del 2014³, si osservò che le persone cognitivamente normali

- sotto 60 anni non presentano né atrofia né accumuli di amiloide nel cervello nel 100% dei casi,

- tra 60 e 85 anni il quadro è più variegato. Solo il 21% dei soggetti è però ancora senza atrofia né accumuli di amiloide; il 20% presenta segni di depositi di amiloide senza atrofia (possibile Alzheimer pre-clinico); il 34%

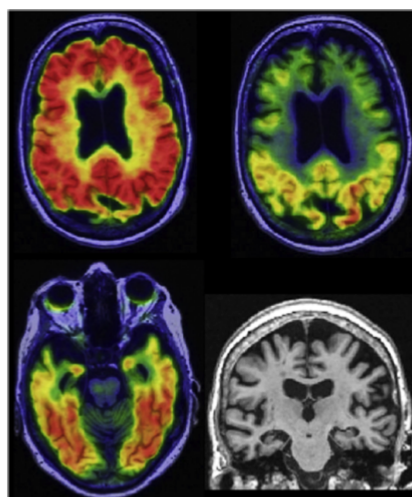


Fig. 1. Alzheimer's disease with dementia. A 75-year-old woman with amnesic multidomain dementia. Participant in the Mayo Alzheimer's Disease Research Center. Abnormal amyloid PET with Pittsburgh compound B (top left), tau PET with florbetapir (top right and bottom left), and atrophy on MRI (bottom right). Biomarker profile A+T-(N)+.

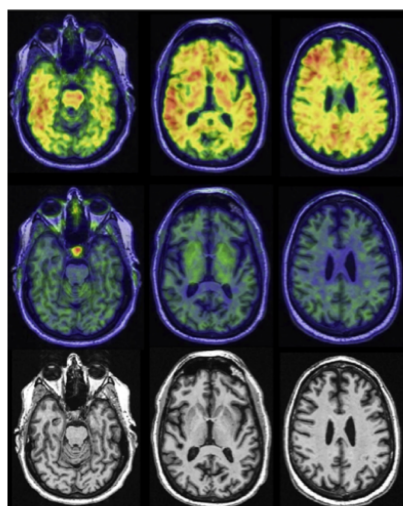


Fig. 2. Preclinical Alzheimer's pathologic change. A cognitively unimpaired 67-year-old man. Participant in the Mayo Clinic Study of Aging. Abnormal amyloid PET (Pittsburgh compound B, top row), no uptake on tau PET (with florbetapir, middle row), no atrophy on MRI (bottom row). Biomarker profile A+T-(N)-.

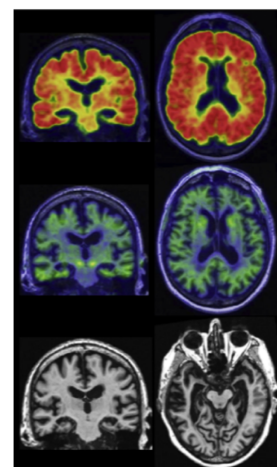


Fig. 3. Alzheimer's and concomitant suspected non-Alzheimer's pathologic change with dementia. A 91-year-old male with severe amnesic dementia. Participant in the Mayo Alzheimer's Disease Research Center. Abnormal amyloid PET with Pittsburgh compound B (top row), normal tau PET (florbetapir, middle row), and severe medial temporal atrophy on MRI (bottom row). The biomarker profile (A+T-(N)+) suggests the patient has Alzheimer's pathologic change (A+T-) plus an additional degenerative condition (N+), likely hippocampal sclerosis.

FIG 4

IFCA

LA PATOLOGIA DEGENERATIVA ENCEFALICA

Villa Ulivella e Glicini

Firenze 13 marzo 2019

ha depositi di amiloide e atrofia, anche se è asintomatico (possibile Alzheimer asintomatico) ; infine il 25% presenta segni di patologia non Alzheimer (c'è l' atrofia ma non l' accumulo di amiloide).

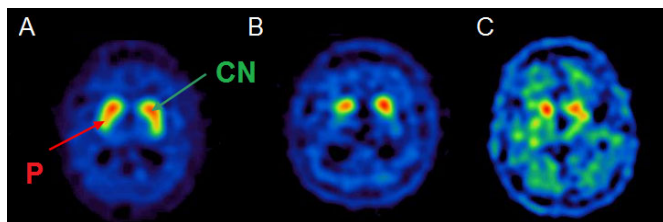
La figura successiva **FIG. 5** mostra altre possibilità dell' immagine molecolare nelle patologie degenerative dell' encefalo.

Possiamo vedere con la **SPECT-DATSCAN (ioflupane)** la riduzione dei siti di uptake della dopamina nel putamen, o diffusamente in tutto lo striato, anche nel nucleo caudato nella Paralisi sopra-nucleare progressiva.

Ancora più suggestiva la completa mancanza di innervazione autonomia del cuore nel Parkinson (**SPECT con 123I-metaiodobenzyl- guanidine, MIBG**).

Anche nel Parkinson c'è un accumulo di una proteina patologica, la sinucleina. La figura (**FIG 6**) mostra come molte patologie degenerative note dell' encefalo presentano accumuli in vario grado e combinazione di queste tre proteine.

Figure 2: Axial ¹²³I-FP-CIT SPECT (ioflupane, DaTSCAN®) showing a preserved "comma-shaped" uptake in a healthy subject (A) with preserved uptake for both caudate nucleus (CN, green arrow) and putamen (P, red arrow). We can observe typical asymmetric and mostly putaminal uptake reduction in Parkinson's disease (B), and a severe uptake impairment involving the whole striatum in a patient with PSP (C).



Dat-scan

123I-metaiodobenzyl-guanidine (MIBG)

Figure 3: Heart planar ¹²³I-MIBG scintigraphy 4 hours post-injection showing absent (A) heart visualisation (red circle), compatible with Parkinson's disease. In B, heart visualisation is preserved (red star), as it is in atypical degenerative parkinsonian syndromes.

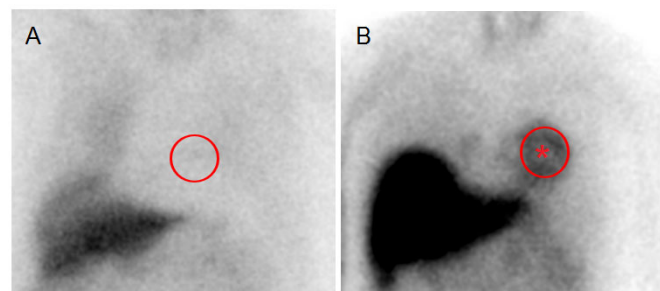


FIG 5 In alto SPECT DATSCAN per i siti del re-uptake della dopamina; in basso SPECT MIBG per l'innervazione miocardica

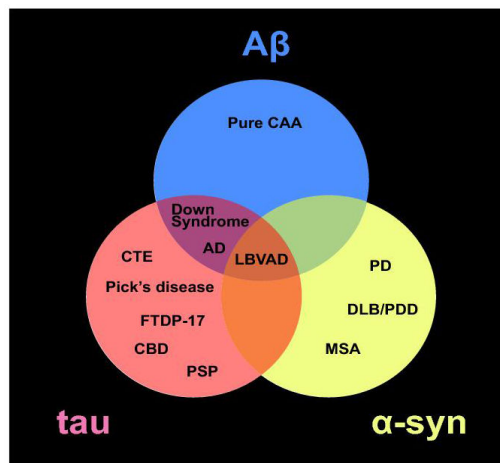


Figure 1. Venn diagram of the three aggregated amyloid proteins discussed in the chapter and their associated neurodegenerative diseases. Abbreviations: cerebral amyloid angiopathy (CAA); Alzheimer's disease (AD); AD Parkinson's disease (PD); dementia with Lewy bodies (DLB); Parkinson's disease with dementia (PDD); multiple system atrophy (MSA); Lewy body variant Alzheimer's disease (LBVAD); chronic traumatic encephalopathy (CTE); frontal temporal dementia with parkinsonism-17 (FTDP-17); corticobasal degeneration (CBD); and progressive supranuclear palsy (PSP).

FIG. 6 Lo spettro delle demenze degenerative in relazione alla proteina che si accumula

Cosa possiamo fare per queste patologie?

- Alzheimer: farmaci specifici (donepezil, rivastigmina, memantina) e la vecchia citicolina , oltre che le terapie socializzanti e di stimolo cognitivo
- Demenza vascolare: il trattamento tempestivo dei fattori di rischio cerebrovascolari (diabete, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia , cardiopatie, ateromasia della carotide, fumo) può cambiare il destino di queste persone e rallentare la progressione anche nei soggetti sintomatici; uso degli antiaggreganti; citicolina e terapie socializzanti e di stimolo cognitivo
- Parkinson: Farmaci dopaminergici e dopa, con ottimi risultati sul Parkinson, molto minori su Parkinson- demenza e su altri parkinsonismi degenerativi; FKT mirata al cammino e postura; socializzazione

BIBLIOGRAFIA

1. Lockhart SN, DeCarli C. Structural imaging measures of brain aging. Neuropsychol Rev. 2014 Sep;24(3):271-89. doi: 10.1007/s11065-014-9268-3. Epub 2014 Aug 22 PMID: 25146995 PMCID: PMC4163469 DOI: 10.1007/s11065-014-9268-3 Free PMC Article)
2. Elahi FM1, Miller BL1. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia Nat Rev Neurol. 2017 Aug;13(8):457-476. doi: 10.1038/nrneurol.2017.96. Epub 2017 Jul 14.. PMID: 28708131 PMCID: PMC5771416 Free PMC Article
3. Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, Rocca WA, Knopman DS, Mielke MM, Lowe VJ, Senjem ML, Gunter JL, Preboske GM, Pankratz VS, Vemuri P, Petersen RC. Age-specific population frequencies of cerebral β -amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study. **Lancet Neurol.** **2014** Oct;13(10):997-1005. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70194-2. Epub **2014** Sep 4. PMID: 25201514 Free PMC Article