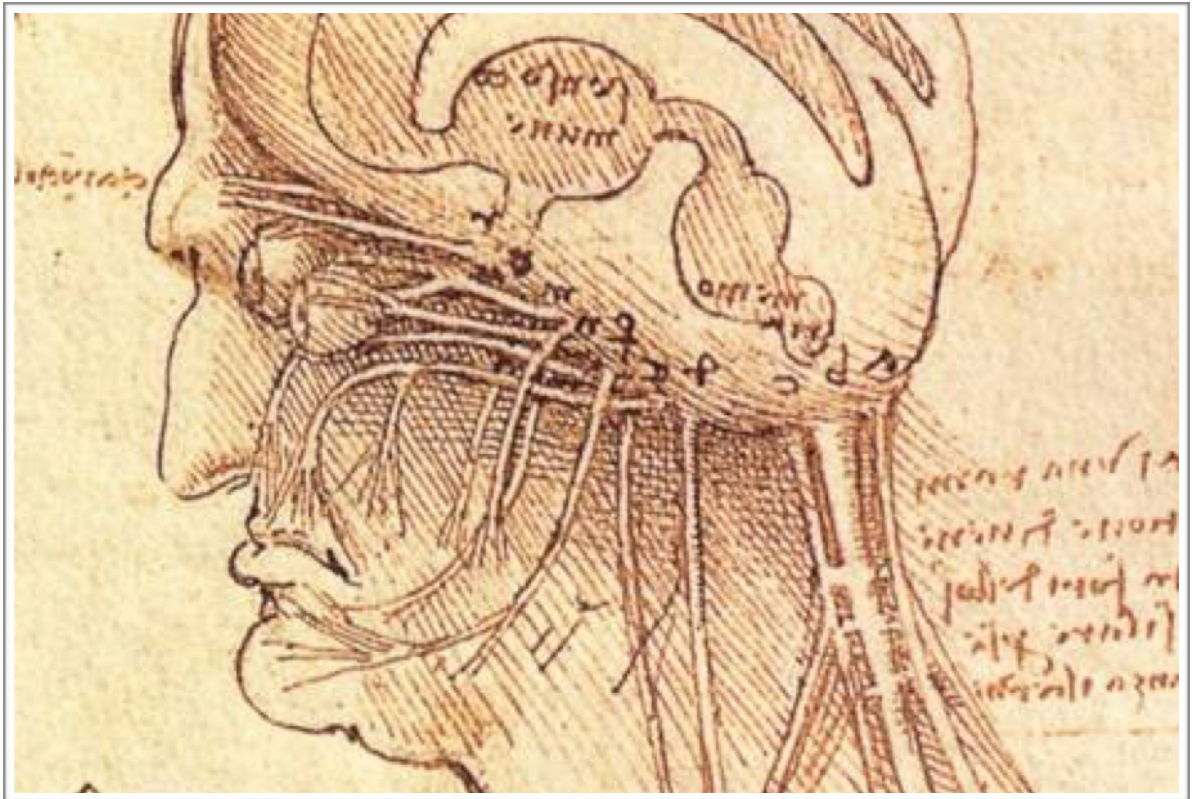


Patologia Degenerativa Encefalica



nell' età adulta e anziana

Inquadramento clinico

Parte 2

Demenze, Delirium e Idrocefalo normoteso

Walter Borsini

Demenze, Delirium e Idrocefalo normoteso

Inquadramento clinico

Oltre alla patologia encefalica vascolare e degenerativa, di cui abbiamo parlato nella prima parte, ci sono altre cause di demenza, e altri processi patologici encefalici, che possono provocare demenza o comunque alterazioni cognitive e/o della marcia e che vanno considerati nella diagnosi differenziale alle più comuni patologie vascolari e neuro-degenerative dell'encefalo.

Deterioramento Cognitivo da altre cause (D.D. con le Demenze Vascolari e degenerative)

- **Delirium**
- **Idrocefalo normoteso**
- Ipertensione endocranica idiopatica
- Prioni
- Tossico-metaboliche e Carenziali
- Altre cause (pachimeningite, ematoma subdurale)

TAB. 1

IFCA

LA PATOLOGIA DEGENERATIVA ENCEFALICA

Villa Ulivella e Glicini

Firenze 13 marzo 2019

IL Delirium è una encefalopatia con compromissione delle funzioni cognitive e spesso anche motorie, acuta/subacuta, che può manifestarsi in un soggetto

Delirium

(Episodio confusionale acuto)

#

Demenza

1. **Encefalopatia con compromissione delle funzioni cognitive: acuta/subacuta** (insorge bruscamente in soggetto normale o in pregressa encefalopatia cronica)
2. **Vigilanza: sempre compromessa**
3. **RM Encefalo :spesso lesionale ma può essere normale** (delirium in encefalopatia metabolica o epilettica); il delirium può insorgere anche in un cervello precedentemente normale
4. **EEG sempre diffusamente patologico**
5. **Fattore scatenante: sì** (infezione, disidratazione, intossicazione da farmaci...ischemia acuta)
6. **Decorso: spesso può guarire con le cure** (con o senza esiti)

#

1. **Encefalopatia con compromissione delle funzioni cognitive: cronica, lentamente progressiva**
2. **Vigilanza: non compromessa** (eccetto nei casi terminali)
3. **RM encefalo: lesionale**
4. **EEG: può essere normale o solo lievemente alterato**
5. **Fattori scatenanti: no**
6. **Decorso: progressivo peggioramento,** (nonostante le cure)



*sono due condizioni distinte
anche se possono coesistere*

TAB. 2

IFCA

LA PATOLOGIA DEGENERATIVA ENCEFALICA

Villa Ulivella e Glicini

Firenze 13 marzo 2019

precedentemente normale, oppure con una preesistente encefalopatia di qualsiasi natura. (TAB. 2).

Qualsiasi perturbazione dell'equilibrio, dell'omeostasi del sistema nervoso centrale può scatenare il delirium: un evento vascolare/vasculitico, tossico-metabolico-carenziale, condizioni intermistiche come disidratazione e febbre, un evento traumatico, un intervento chirurgico e/o un'anestesia, una crisi epilettica, o un'infezione sistemica; il delirium può anche essere complicazione del decorso di un tumore endocranico.

Il delirium e la demenza sono due entità cliniche del tutto distinte, seppure possono coesistere. Nel delirium il soggetto è in stato confusionale, con vigilanza ridotta, e può essere anche in pericolo acuto-subacuto di vita, se le cause del delirium non vengono tempestivamente coperte e rimosse. In quest'ultimo caso si può avere anche un ottimo recupero sia delle condizioni fisiche che cognitive del paziente. Nel caso riportato in FIG 1, il delirium era dovuto alla comparsa di una pachi-meningite reattiva post-meningoencefalitica, in un soggetto che aveva già prima una modesta compromissione cognitiva su base neuro-degenerativa.

Delirium/Confusione mentale

Paziente	sesso	età	Encefalopatia	patologie concomitanti
MS	M	76	Pachimeningite reattiva (disimmune) post-meningoencefalite	Diabete Mellito , Atrofia cortico-sottocorticale



La pachimeningite ha un esordio subacuto cronico, a distanza dall' evento trigger (la meningoencefalite batterica), in questo caso con prevalente interessamento cognitivo

RM MDC SPECIFICA

**Miglioramento ,
trattamento cortisonico
in cronico e riabilitazione
cognitivo-motoria**

FIG 1 Delirium in pachimeningite reattiva post-meningoencefalite batterica

Altre situazioni che hanno causato quadri di Delirium sono mostrate nella tabella 3.

Tra queste l' encefalopatia di Wernicke da deficit di B1 ⁴, il cui quadro RM è riportato nella FIG . 2, anch' essa proveniente dal citato articolo di Sechi e Serra del 2007 su Lancet Neurology.

L' **Idrocefalo Normo-teso** è una condizione cronica, del soggetto anziano, determinata da un' alterazione della dinamica liquorale, con dilatazione dei ventricoli cerebrali e tradizionalmente associata ad una triade sintomatologia , caratterizzata da disturbo del cammino (aprassia/atassia), disturbo cognitivo, incontinenza vescicale.

L' idrocefalo si forma per uno squilibrio tra produzione e riassorbimento del liquor, che porta ad un abnorme dilatazione ventricolare e a un aumento della pressione intra-cranica. Ne può conseguire stravasamento del liquor dal sistema ventricolare all' interno del tessuto cerebrale, e successivo danno degenerativo-

CASI CLINICI DI DELIRIUM

Paziente	sess	età	Encefalopatia	fattori trigger e patologie concomitanti
XY	F	91	Tossico metabolica (insufficienza epatica)	Diuretici , insufficienza renale in soggetto con cardiopatia congestizia
SL	F	81	Vascolare/multinfartuale/lacunare	ischemie subentranti a gradini
FE	M	81	anossica (instabilità cardiocircolatoria; ipotensione ortostica),	antidepressivi (ipotensivanti)
BG	M	72	Vascolare/multinfartuale/lacunare	oppiacei per neuropatia diabetica e arteriopatia arti inferiori
AB	F	71	vascolare subacuta occlusione vertebrobasilare	sindrome ischemica del top della basilare
FL	M	70	epilessia in encefalopatia posttraumatica e vascolare	Stato di male epilettico non riconosciuto tempestivamente
TE	M	66	neoplastica intracranica (meningiomi e emangiopericitomi)	recidiva tumorale
FF	M	56	traumatica acuta	incidente stradale con trauma cranico severo (contusioni cerebrali)
CD	M	56	traumatica (ematoma subdurale)	pregresso trauma cranico anche modesto
ZQ	F	55	Tossico metabolica carenza di Tiamina (B1) Wernicke encefalopathy	scarso apporto con la dieta in soggetti predisposti geneticamente
EF	F	25	infettiva	meningite meningococcica
VB	F	25	Posterior reversible Encephalopathy syndrome	chemioterapie gravidanza
TG	F	25	grave insufficienza tiroidea	tiroidite autoimmune

TAB. 3

Villa Ulivella e Glicini , Firenze

3 luglio 2015



Encefalopatia di Wernicke da carenza di B1

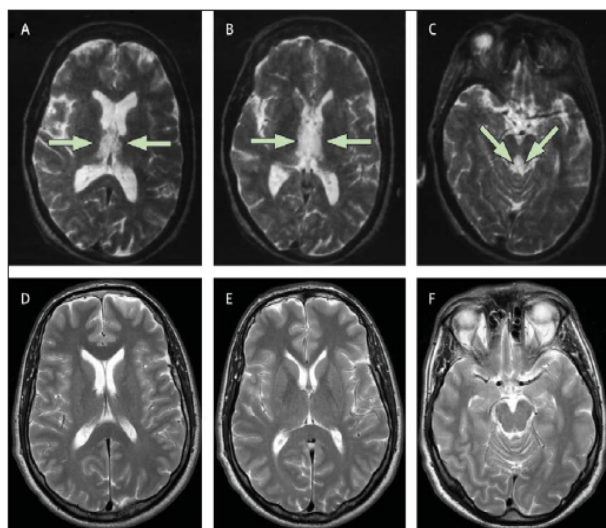


Figure 4: T2-weighted axial MRI in Wernicke's encephalopathy. Symmetrical high-intensity lesions in the medial thalami (A, B), as well as in the periaqueductal grey matter of the midbrain (C), are evident in a patient about 2 weeks after onset of neurological symptoms. MRI of a healthy person (D, E, F).

La encefalopatia di Wernicke ha un esordio acuto/subacuto con alterazioni mentali, disturbi dell'oculomotricità e atassia grave, polineuropatia sensitiva

RM SPECIFICA

Completa remissione con supplemento di vitamina B1

FIG. 2

Villa Ulivella e Glicini , Firenze 3 luglio 2015



atrofico del tessuto nervoso stesso. L' ampiezza del III ventricolo aumenta così che modifica la sua forma da quella a fessura a quella a pallone. Gli spazi liquorali esterni al contrario si assottigliano, al vertice (non a livello della scissura temporale, dove anzi possono essere sproporzionatamente ampi).

L' Indice di Evans è usato nella pratica clinica per quantificare la dilatazione ventricolare nell' adulto: un valore > 0.3 è significativo per idrocefalo.

Le alterazioni della sostanza bianca peri-ventricolare indotte dallo stravasamento di liquor non sono distinguibili alla RM encefalo dalle alterazioni della sostanza bianca prodotte dall' invecchiamento e soprattutto dalla leuco-araiosi. Le alterazioni della sostanza bianca peri-ventricolare correlate all' idrocefalo sono di solito sottili ($< 10\text{mm}$) sulle sezioni assiali, e il loro spessore decresce antero-posteriormente. In caso di idrocefalo normotipo è anche possibile vedere il segnale di vuoto nell' acquedotto del Silvio (FIG 3-4).

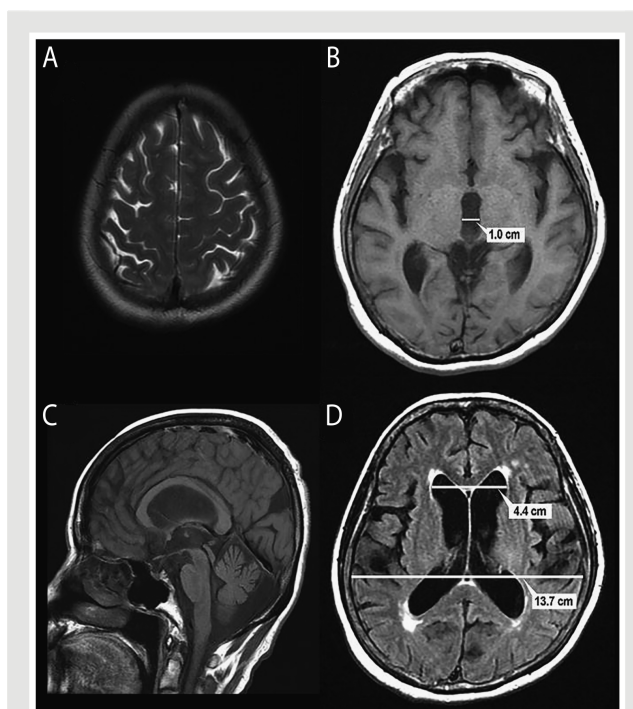
Si distinguono **4 tipi di Idrocefalo in relazione al meccanismo della alterazione della dinamica liquorale**:

1. ostruttivo o non comunicante;
2. da deficit di riassorbimento;
3. da iperproduzione;
4. normoteso

L' **Idrocefalo Ostruttivo, o non comunicante** è causato da un' ostruzione delle vie di deflusso liquorale.

1. Una lesione nella regione del foro del Monroe può provocare una dilatazione bilaterale o unilaterale dei ventricoli laterali. Il caso più comune è una ciste colloidale.

RM : SEGNI DI IDROCEFALO



A: La fessura interemisferica è stretta (T2).

B. Il III ventricolo è ampio 1 cm (T1).

C. Il corpo calloso è a scodella

D. Indice di Evans. Il diametro dei corni frontali è 4.4 cm, il diametro maggiore dell'encefalo è 13.7 cm, e l'indice di Evans è 0.32 (FLAIR)

IFCA

LA PATOLOGIA DEGENERATIVA ENCEFALICA

Villa Ulivella e Glicini

Firenze 13 marzo 2019

FIG. 3 RM: Segni di Idrocefalo

Williams MA, Malm J. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Continuum (Minneapolis). 2016 Apr;22(2 Dementia):579-99. doi: 10.1212/CON.0000000000000305. Review. PMID: 27042909 Free

Vuoto di flusso a livello dell'acquedotto in un caso di idrocefalo normoteso (T2)



FIG. 4
Segnale di vuoto nell'acquedotto del Silvio

<https://radiopaedia.org/articles/flow-void>

IFCA

LA PATOLOGIA DEGENERATIVA ENCEFALICA

Villa Ulivella e Glicini

Firenze 13 marzo 2019

2. Una stenosi acquisita dell'acquedotto, su base infiammatoria o infettiva o malformativa/espansiva
3. La lesione ostruttiva può essere a livello del IV ventricolo o del forame magno, come ad esempio per un infarto cerebellare o nella Sindrome di Arnold - Chiari.

L' idrocefalo da mancato riassorbimento di solito interessa ugualmente tutto il sistema ventricolare (idrocefalo comunicante).

Può conseguire ad una emorragia subaracnoidea o ad altri eventi emorragici, anche traumatici, oppure a meningismo cronico nel corso di malattie neoplastiche (in questo caso la RM mostra impregnazione marcata delle meningi dopo contrasto).

L' idrocefalo ipersecretivo dipende da una produzione eccessiva di liquor causata di solito da un papilloma del plesso.

L' idrocefalo idiopatico normoteso (INPH = idiopathic normal pressure hydrocephalus) è un tipo speciale di *idrocefalo comunicante*, che si manifesta nell'adulto, durante l'invecchiamento. Esso progredisce lentamente, con nessuno o scarso aumento della pressione endocranica, e si associa di solito a uno o più dei sintomi compresi nella triade caratteristica (Triade di Hakim), che sono disturbi del cammino, cognitivi e del controllo vescicale.

L'idrocefalo normo-teso ha di solito una storia molto lunga in ogni singolo paziente. L'ipotesi patogenetica più accreditata è che, con il tempo, la capacità di deflusso del liquor, attraverso il sistema glinfatico cerebrale, si riduca progressivamente, questo anche per le alterazioni micro-strutturali del parenchima nervoso stesso (micro-ischemie, alterazioni della sostanza bianca), e che tutto ciò comporti un graduale aumento del volume dei ventricoli cerebrali. Il cervello (contenuto in una scatola cranica rigida) si deve adattare alle continue variazioni pulsatili del battito cardiaco (durante la sistole e diastole, il sangue entra nel cranio, mentre il liquor ne esce). Questa capacità di risposta immediata all'iper-afflusso sistolico (elastanza) si riduce con l'invecchiamento, in concomitanza anche con il ridotto deflusso del liquor attraverso il sistema glinfatico. Tutto ciò comporta un lento aumento del liquor all'interno del sistema ventricolare cerebrale.

In alcuni casi una patologia cerebrale infantile (idrocefalo congenito) potrebbe precedere l'evoluzione in età anziana verso un idrocefalo normo-teso.

La patogenesi dell'idrocefalo normo-teso idiopatico potrebbe essere correlata in gran parte a disfunzione delle così dette vie glinfatiche (gliali - linfatiche), identificate finora nei roditori. Questa via linfatica permette un flusso di liquor lungo gli spazi perivascolari e poi nell'interstizio del tessuto cerebrale, in correlazione con i canali per l'acqua, aquaporina 4 (AQP4). La via suddetta quindi raggiunge gli spazi perivenulari e infine i vasi linfatici meningei. Questa via funziona soprattutto durante il sonno notturno.

La RM con agenti di contrasto permette di visualizzare questo sistema anche negli umani, e alterazioni dell'espressione di AQP4 o ridotto deflusso nelle vie linfatiche cerebrali sarebbero stati osservati nell'idrocefalo normo-teso ⁵.

Nei pazienti con idrocefalo normo-teso, in un primo periodo o fase della malattia, il cervello già spinto contro la superficie interna del cranio reagisce vigorosamente all'aumento dell'afflusso di sangue durante la sistole, e così si instaura una condizione di flusso iperdinamico attraverso l'acquedotto del Silvio (misurazione dello stroke volume con la RM). In una seconda fase, con il sopravvenire del danno parenchimale, e della perdita dell'elastanza da parte del cervello, questo stato iperdinamico del flusso liquorale attraverso l'acquedotto del Silvio recede. La condizione di flusso liquorale iperdinamico attraverso l'acquedotto del Silvio è il miglior indice prognostico dell'esito post-shunt chirurgico, inquinato è indirettamente anche una misura dell'integrità del parenchima cerebrale. **L'indicazione allo shunt si pone solo quando lo stroke volume è almeno 2x il valore normale** ⁶.

Nella valutazione pre-shunt, sono di comune uso vari test di sottrazione liquorale, lombare o craniale, e successiva valutazione del miglioramento clinico. In realtà c'è sufficiente evidenza che l'unico test attendibile è in realtà il test di infusione intra-ventricolare di alcuni cc di fisiologica, che può valutare appunto l'elastanza residua cerebrale. Un rapido e brusco incremento della pressione liquorale oltre un certo limite è correlato con l'indicazione e la prognosi dell'intervento.

In linea generale, il quadro di idrocefalo normo-teso è associato nella maggior parte dei pazienti anziani, che vengono all'osservazione, ad altre encefalopatie degenerative o vascolari. Anche qualora si riesca a definire che l'idrocefalo

Idrocefalo normoteso : un caso clinico

N	Durata sintomi	Sintomi Motori	Cognitivi	Vescica	RM
VC F 76	3 aa	<p>Disturbo dell'equilibrio di entità variabile nel tempo.</p> <p>Nei casi peggiori non può uscire di casa , nei casi migliori la sintomatologia sembra in remissione</p>	No	Impellenza vescicale nei periodi di più intenso disturbo della marcia	<p>encefalopatia vascolare sopra e sottotentoriale di grado marcato;</p> <p>atrofia diffusa cortico-sottocorticale,</p> <p>dilatazione tetraentricolare</p> <p>incremento del dinamica liquorale.</p>

TAB 4

IFCA

LA PATOLOGIA DEGENERATIVA ENCEFALICA

Villa Ulivella e Glicini

Firenze 13 marzo 2019

Idrocefalo normoteso : un caso clinico, neuroimaging

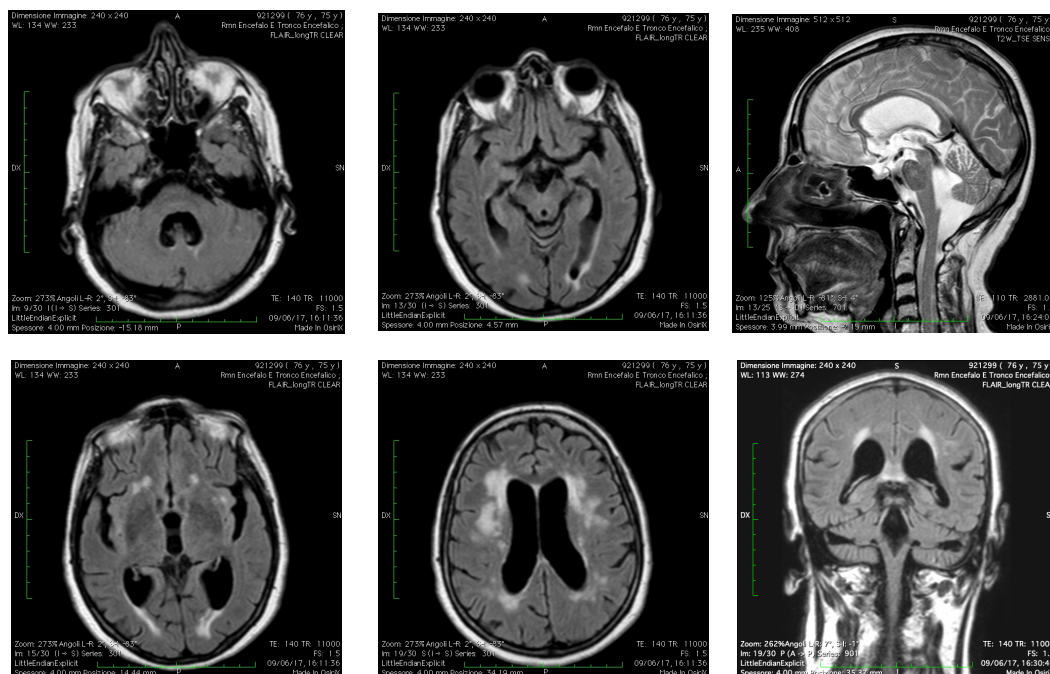


FIG 5

normo-teso gioca un qualche ruolo nel quadro clinico in atto, non si può escludere che il decorso a medio termine (i primi anni successivi all' intervento) mostri di nuovo un peggioramento clinico in relazione alla progressione della patologie vascolari/degenerative concomitanti. Secondo uno studio del 2017, i benefici post-shunt persistevano dopo 3 anni solo in 1/3 pazienti operati, e in almeno 1/4 degli operati veniva successivamente evidenziata una chiara encefalopatia degenerativa non valutata in un primo momento.

La **sintesi** di quanto sopra è che: dunque:

1. Pazienti anziani che hanno disturbi di vario tipo della marcia e cognitivi, e dilatazione ventricolare al neuroimaging, possono essere valutati attentamente su base clinica e al neuroimaging, per definire la natura dei loro sintomi

2. Molti di loro presentano pluri-patologie e vario grado di atrofia/leuco-araiosi, e quindi il ruolo della aumentata pressione liquorale nella genesi dei loro sintomi, seppure presente, può essere molto limitato, così come potrebbero essere scarsi e di breve durata i vantaggi di un eventuale intervento di derivazione.

3. Il candidato ideale è quello in cui il neuroimaging e la valutazione clinica indirizzano chiaramente verso la presenza di un idrocefalo normo-teso come responsabile principale della sintomatologia (scarsa o assente co-patologia, stroke volume almeno raddoppiato, atrofia assente o limitata). E' possibile che il test di infusione pre-shunt riesca a selezionare molto accuratamente la casistica di coloro che potranno trarre vantaggio dall'intervento.

BIBLIOGRAFIA

1. Sechi G, Serra A **Wernicke's** encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management.. **Lancet Neurol.** **2007** May;6(5):442-55. Review. PMID: 17434099
2. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018 Nov;17(11):1016-1024. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1. **Review.** PMID: 30353860 Free PMC Article 2015 May;36(5):831-8. doi: 10.3174/ajnr.A4124. Epub 2014 Oct 29.
3. Bradley WG Jr¹. CSF Flow in the Brain in the Context of Normal Pressure Hydrocephalus .[AJNR Am J Neuroradiol](#). PMID: 25355813 DOI: [10.3174/ajnr.A4124](#) [Indexed for MEDLINE] Free full text