

Caso Clinico

L'IMPORTANZA DI UNA DIAGNOSI PRECOCE E DI TRATTAMENTI SPECIFICI NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER E NELLE PATOLOGIE ASSOCIATE: CASO CLINICO.

THE IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE AND RELATED DISORDERS: A CASE REPORT

N. SILVESTRI, G. CASTELLANO, A. DI PALMA, M. SCOGNAMIGLIO, F. CASERTA

A.S.L. Napoli, Centro Dipartimento delle Fragilità

Riassunto

In questo lavoro viene descritto il caso clinico di una donna affetta da malattia di Alzheimer in cui la diagnosi precoce, seguita da un altrettanto precoce trattamento sia farmacologico che di riabilitazione neurocognitiva, hanno consentito una lunga sopravvivenza.

Parole chiave: malattia di Alzheimer, diagnosi precoce, riabilitazione neurocognitiva

Abstract

This paper describes the clinical case of a woman suffering from Alzheimer's disease where early diagnosis and treatment allowed a long survival.

Key words: alzheimer's disease, early diagnosis, neurocognitive rehabilitation

Nel giugno 1997 giungeva a valutazione geriatria, accompagnata dal marito, una donna di 72 anni E.P. per disturbi della memoria. La paziente aveva difficoltà nel ricordare nomi, appuntamenti, cose da fare che le creava problemi nella gestione della casa e nelle relazioni sociali.

La sua scolarità era di 17 anni di cui 4 presso la facoltà di medicina, ed aveva sempre svolto l'attività di casalinga.

La storia familiare era positiva per demenza (madre e sorella).

In anamnesi patologica remota: ipertensione arteriosa in trattamento da diversi anni con Quinapril 20 mg/die ed esiti di morbo di Pott.

L'esame fisico non mostrò nulla di rilevante se non una limitazione funzionale della colonna vertebrale per il morbo di Pott, aortomiocardiosclerosi, segni di artrosi polidistrettuale ed

osteoporosi senile. Pertanto si ritenne opportuno iniziare la terapia con bifosfonati (Acido Clodronico), Carbonato di Calcio e Colecalciferolo. L'esame neurologico era del tutto negativo.

Gli esami di laboratorio erano tutti nella norma, mentre la RMN dell'encefalo senza mdc mostrava una moderata atrofia in sede parietale bilateralmente.

Fu da noi sottoposta ai test psicometrici utilizzando la batteria allargata. Si presentava vigile e collaborante, orientata nello spazio e nel tempo, l'eloquio era spontaneo, fluente, senza anomalie, nè neologismi, nè parafrasie, con morfossintassi corretta, buona prosodia, comprensione conservata. Il Mini Mental Status Examination (MMSE) score era 30/30, Geriatric Depression Scale score 5/30. Deficitari risultarono essere il test delle 15 parole di Rey (punteggio rievocazione immediata 32/75, punteggio rievocazione

differita 6/15), il test del cubo e il clock drawing test erano alterati. La paziente era autonoma nelle attività strumentali e di base della vita quotidiana (IADL 6/8, ADL 6/6).

In base a tutti dati raccolti fu allora posta diagnosi di Mild Cognitive Impairment amnesico con aprassia costruttiva e si ritenne opportuno iniziare la terapia con Donepezil 5 mg/die. La paziente sin dall'inizio si sottopose su nostra indicazione a riabilitazione neurocognitiva supportata dal marito.

Fu rivalutata dopo un mese dall'inizio della terapia e, poichè era ben tollerata, proseguì la cura.

Il controllo successivo fu a nove mesi dalla prima visita ed in quella circostanza fu sottoposta nuovamente ai test psicometrici: il MMSE score era 30/30 e il test delle 15 parole di Rey risultò migliorato (punteggio rievocazione immediata 40/75, punteggio rievocazione differita 8/15). La paziente continuò così ad assumere Donepezil 5 mg/die.

Periodicamente veniva a visita accompagnata dal marito e nel novembre del 2000 mostrò iniziali segni di disorientamento temporale e peggioramento dei disturbi mnesici (MMSE score 26/30, MMSE score corretto 24.3/30). Fu allora che per la prima volta le venne fatta diagnosi di demenza degenerativa di probabile tipo Alzheimer e venne inclusa nel protocollo del progetto CRONOS aumentando il dosaggio di Donepezil a 10 mg/die dispensatole dal SSN.

La situazione clinica fu più o meno stabile, senza eventi avversi al Donepezil nè ulteriori peggioramenti ai test psicometrici fino a gennaio 2002 quando, a seguito di una caduta accidentale, si procurò una frattura sottocapitata del femore destro con frammenti ingranati trattata con immobilizzazione a letto e mostrò un peggioramento dello stato cognitivo (al MMSE presentava oltre al disorientamento temporale e ai disturbi di memoria anche i primi deficit di calcolo e del linguaggio con circonlocuzioni e sinonimi: MMSE score 23/30, MMSE score corretto 21.3/30). Presentava una iniziale non autosufficienza nelle attività strumentali della vita quotidiana (IADL 4/8, ADL 6/6).

Nel corso degli anni la paziente sviluppò un lieve graduale peggioramento delle funzioni cognitive oltre che alcune patologie di tipo internistico quali dislipidemia di tipo II A trattata con Lovastatina 20 mg/die e successivamente cardiopatia ischemica con incremento dei valori

di pressione arteriosa trattata con Carvedilolo 25 mg/die.

Nel mese di ottobre del 2004 venne a visita geriatrica e mostrava deficit di memoria a lungo termine, disorientamento temporale totale e spaziale, aprassia ideomotoria, acalculia, compromissione del linguaggio nella sua componente percettiva, stato di agitazione psicomotoria (MMSE score 14/30, MMSE score corretto 12.3/30) ed era ormai non autosufficiente nelle attività strumentali della vita quotidiana (IADL 2/8, ADL 6/6). Fu allora che le venne aggiunto alla terapia in atto Memantina 10 mg/die.

Nel tempo la patologia ha continuato il suo decorso ed un significativo decadimento lo si è notato dal 2007 quando è venuto meno il quotidiano stimolo neurocognitivo dal marito che a sua volta si è ammalato di Alzheimer. Successivamente è subentrata una sindrome ansioso-depressiva, un deficit del visus bilaterale di tipo centrale ed incontinenza sfinterica stabilizzata che la ha limitata ulteriormente e gravemente nello svolgimento delle attività della vita di tutti i giorni. Inoltre nel 2011, a seguito di una ulteriore caduta, la paziente si è fratturata l'ulna del braccio sinistro ed è stata trattata con immobilizzazione dell'arto.

Al controllo clinico di giugno la situazione clinica si presentava stabile, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca erano nella norma (110/60 mmHg, 82 battiti al minuto), il polso era regolare, la situazione emodinamica in equilibrio. I test psicometrici non erano più somministrabili, aveva conservato la produzione verbale anche se non congruente al contesto, deambulava solo se accompagnata. La paziente era completamente non autosufficiente nelle attività di base e strumentali della vita quotidiana (ADL 0/6, IADL 0/8).

Nel mese di luglio la paziente ha avuto un episodio di scompenso cardiaco acuto trattato al proprio domicilio con diuretici e.v. (Furosemide 60 mg in 250 ml di NaCl al 0.9%) e cerotto di nitrato transdermico senza buon esito poichè è deceduta dopo circa dieci ore probabilmente per sopraggiunto edema polmonare acuto.

Discussione

Nel 2011 il National Institute of Age e l'Alzheimer's Association hanno stabilito i nuovi criteri e le nuove linee guida per la malattia di

Alzheimer (MA). Un cambiamento fondamentale rispetto alle vecchie linee guida del 1984 è l'identificazione di tre nuovi stadi della malattia di Alzheimer: 1) malattia di Alzheimer pre-clinica; 2) Mild Cognitive Impairment (MCI) dovuto alla malattia di Alzheimer; 3) demenza dovuta alla malattia di Alzheimer (1-4).

Nella fase pre-clinica della MA il paziente si presenta del tutto asintomatico, ma sono già presenti alterazioni a livello cerebrale, del liquido cefalorachidiano. Questa fase riflette l'idea ormai comune che la MA comincia a dare modifiche a livello cerebrale già 20 anni prima della comparsa dei sintomi. Purtroppo i nuovi criteri e linee guida non stabiliscono i criteri diagnostici per definire questa fase.

La fase del MCI dovuto alla malattia di Alzheimer è quella che in passato veniva identificata come il periodo di transizione tra le fisiologiche modifiche cognitive legate all'età e le iniziali alterazioni di una demenza. Soggetti con MCI presentano lieve deficit in uno o più domini cognitivi, spesso la memoria, che non causa compromissione della capacità di svolgere le attività della vita quotidiana, nè scadimento della performance sociale e lavorativa in assenza di altre condizioni morbose che possono spiegare i disturbi.

La stima del tasso di conversione in demenza varia moltissimo, infatti si passa dal 10-15% all'anno (5-6) fino al 20-50% in 2-3 anni (7) a seconda dei criteri clinici e delle valutazioni neuropsicologiche più o meno accurate utilizzati per la selezione dei pazienti (8,9). Comunque, non tutti i pazienti affetti da MCI convertono in demenza: alcuni studi, infatti, riportano che circa il 60% di questi pazienti rimane cognitivamente stabile in un arco temporale di circa 2-3 anni (6, 10, 11). In altri studi invece è stato evidenziato come il 40% dei soggetti MCI tornava cognitivamente normale ai follow up successivi (12,13).

Tra l'altro il declino cognitivo è più probabile nei soggetti con deficit di memoria (MCI amnesico) rispetto a quelli senza coinvolgimento della memoria (MCI non amnesico) e nei pazienti affetti da un MCI-multiple domain rispetto ai pazienti che presentano MCI amnesico (14).

La fase della demenza dovuta alla MA è caratterizzata da deficit della memoria, del pensiero, del comportamento che compromettono lo svolgimento delle attività della vita quotidiana. È possibile distinguere uno stadio lieve, moderato e severo.

Alla luce di queste nuove linee guida possiamo dire che la paziente del caso descritto è stata vista la prima volta quando la malattia era nella fase del Mild Cognitive Impairment dovuto alla malattia di Alzheimer. Il successo della lunga durata della malattia (17 anni) è stato sicuramente dovuto alla diagnosi fatta in una fase precoce della malattia. Questo è stato possibile poiché la paziente è stata sottoposta come prima cosa ad una attenta anamnesi, volta alla ricerca di una predisposizione familiare, all'esposizione a fattori di rischio e condizioni cliniche che avrebbero potuto favorire l'insorgenza della MA, ed in secondo luogo perchè alla paziente è stata somministrata una batteria allargata di test psicometrici. Infatti, a fronte di un MMSE score nei limiti della normalità, alcuni test utilizzati per studiare diversi ambiti cognitivi risultarono deficitari (memoria episodica- test di Rey, programmazione- clock drawing test, prassia costruttiva-test del cubo). Inoltre già nel 1997 la RMN cerebrale presentava delle alterazioni nella struttura corticale dei lobi parietali.

La lunga durata della malattia è stata consentita anche dall'ottima gestione delle patologie associate che come in tutti i pazienti anziani possono creare delle difficoltà.

Una diagnosi precoce di MA ha consentito l'inizio altrettanto precoce della terapia, anche se numerosi studi e metanalisi dimostrano che l'utilizzo degli inibitori delle acetilcolinesterasi non sono utili nell'evitare la conversione del MCI in malattia di Alzheimer (15-17). La paziente da subito ha cominciato ad assumere Donepezil 5 mg/die sostenendo completamente la spesa farmaceutica e solo dopo l'inserimento nel progetto CRONOS il farmaco le venne dispensato a carico del SSN. Fondamentale per il mantenimento a lungo delle funzioni cognitive si è dimostrata inoltre la terapia neurocognitiva effettuata dal marito della paziente fino al 2007.

Conclusioni

In conclusione questo caso clinico ci dimostra come una diagnosi precoce può consentire al paziente con malattia di Alzheimer una lunga sopravvivenza. La diagnosi precoce deve essere fatta con una accurata anamnesi, con l'ausilio di una batteria di test psicometrici che valutano più aree cognitive, l'utilizzo di neuroimaging (PET, SPECT, RMN, TAC) e l'identificazione di

eventuali condizioni patologiche coesistenti ed il loro trattamento. Alla diagnosi devono seguire un trattamento riabilitativo neuropsicologico e farmacologico che devono essere iniziati il prima possibile.

Bibliografia

1. Jack CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia* 2011;7(3):257–62.
2. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia* 2011;7(3):263–9.
3. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox N, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia* 2011;7(3):270–9.
4. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia* 2011;7(3):280–92.
5. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999 Jun;56(6):760.
6. Tierney M C, Szalai J P, Snow W G, Fisher R H, Nores A, Nadon G, Dunn E, St George-Hyslop P H. Prediction of probable Alzheimer’s disease in memory impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology* 1996;46:661-665.
7. Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF, Rouch-Leroyer I, et al. (2004). Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 18(1):87-93.
8. Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000 Jan 15;355(9199):225-8.
9. Arnaiz E, Almkvist O, Ivnik RJ, Tangalos EG, Wahlund LO, Winblad B, Petersen RC. Mild cognitive impairment: a cross national comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Sep;75(9): 1275-1280.
10. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, Albert MS. Preclinical prediction of Alzheimer’s disease using SPECT. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1563-1571.
11. De Jager CA, Budge MM. Stability and predictability of the classification of mild cognitive impairment as assessed by episodic memory test performance over time. *Neurocase*. 2005 Feb;11(1):72-9.
12. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology November 26, 2002 vol. 59 no.10:594-1599*.
13. Ritchie et al., 2001 Mild Cognitive Impairment: Case Definitions, Age, and Other Risk Factors. Ritchie LJ, Tuokko H. *International Encyclopedia of Rehabilitation*.
14. Alexopoulos P, Grimmer T, Pernecky R, Domes G, Kurz A. Progression to Dementia in Clinical Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006 May 4; 22(1):27-34.
15. Hirsch C. Review: Cholinesterase inhibitors do not prevent dementia in patients with mild cognitive impairment. *Ann Intern Med* 2014 Apr 15;160(8):JC11.
16. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9.
17. Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: Systematic review. *Br J Psychiatry* 2013 Sep;203(3):255-64.

Corrispondenza:

Dott. Francescosaverio Caserta
ASL Napoli 1 Centro - Dipartimento delle Fragilità
f.caserta@libero.it