

Malattia di Alzheimer

“

Attraverso questa malattia io sono cresciuta, ho imparato ad affrontare cose che fino a qualche anno fa non entravano neppure nel mio campo visivo, ad accettare che non esisto più per mia madre, a riprendere la mia identità strappata e rimetterla insieme più forte di prima perché esisto grazie a lei e lei ora ha bisogno di me per vivere in modo dignitoso, accudita e amata nella sua fragilità.

LAURA BALDASSINI

*Dimenticare non vuol
dire non ricordare, ma
ricordare senza soffrire!*

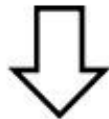
ALDA MERINI

ORIGINI DELLA MALATTIA

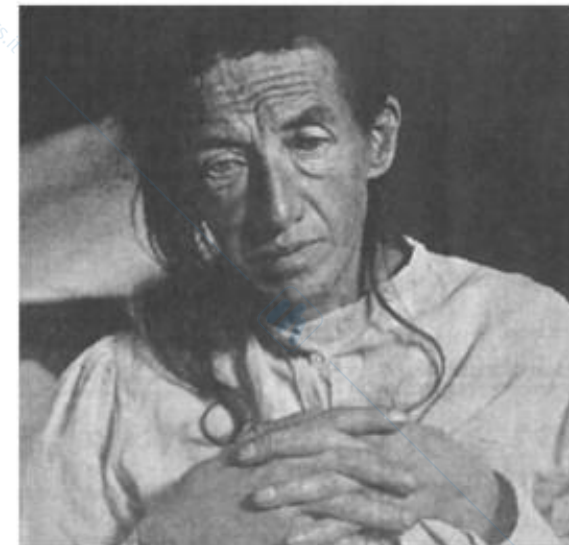
Alois Alzheimer, psichiatra tedesco che ha descritto per la prima volta nel 1906 la malattia di Alzheimer



Auguste Deter, prima pz donna di 51 anni diagnosticata.
Sintomi: perdita di memoria a breve termine



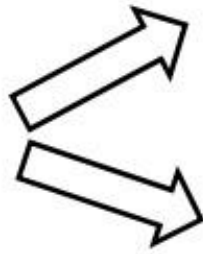
AUTOPSIA: atrofia della corteccia e presenza di depositi anomali nel tessuto nervoso



DATI PRINCIPALI

-La malattia di Alzheimer è una malattia degenerativa progressiva che colpisce il cervello provocando alterazioni della **MEMORIA**, del **PENSIERO** e del **COMPORAMENTO**.

DECORSO MALATTIA

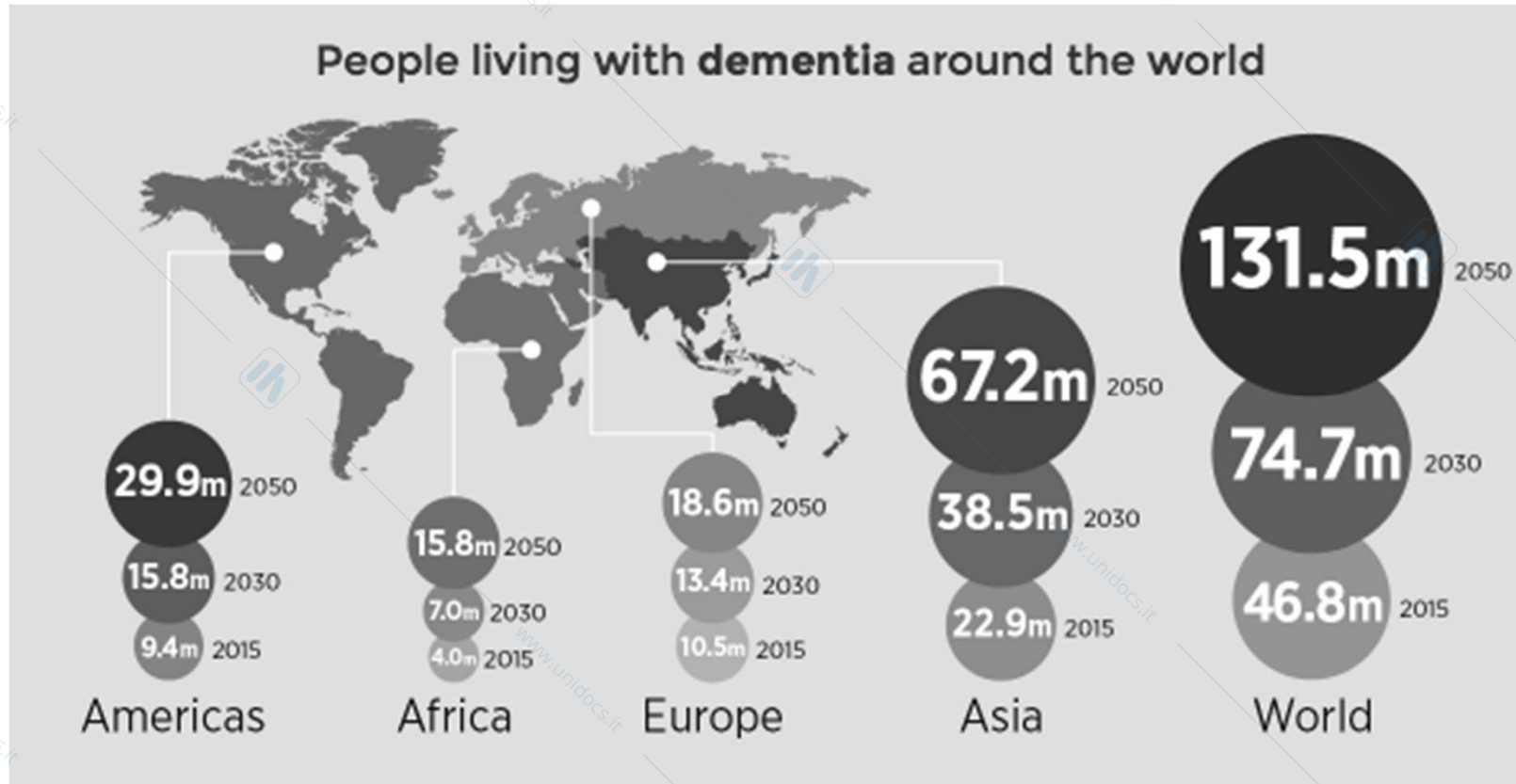


INIZIO SUBDOLO

PROGRESSIONE IRREVERSIBILE

TERAPIA SINTOMATICA

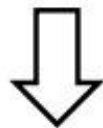
DIFFUSIONE ED INCIDENZA



(in milioni)

NECESSITA' TERAPEUTICA "MEDICAL NEED"

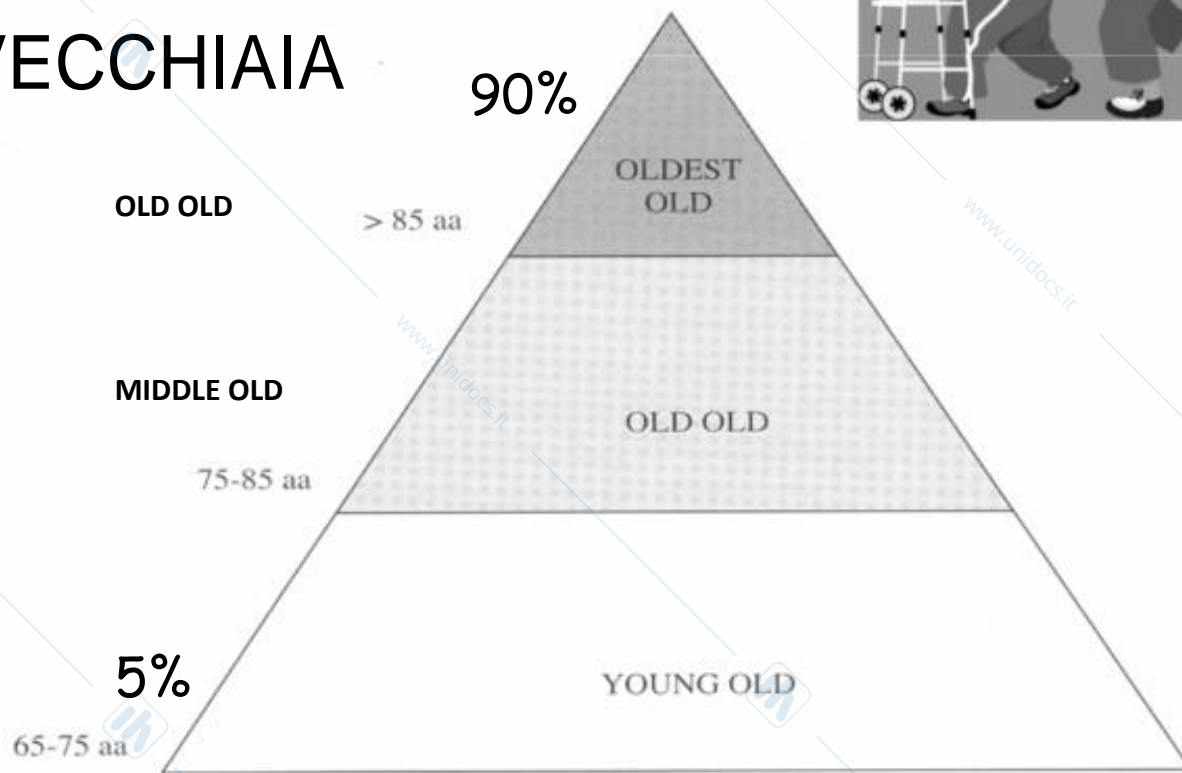
PRINCIPALE FATTORE DI RISCHIO



ETA'



LE TRE FASI DELLA VECCHIAIA



Invecchiamento cognitivo di successo

I neuroni con l'invecchiamento diminuiscono ma le connessioni fra quelli rimasti possono rinfoltirsi.

Gli studi più recenti smentiscono l'assunto che l'invecchiamento si debba accompagnare invariabilmente a declino di tutte le funzioni cognitive.

Vi sono anziani cognitivamente del tutto integri, o addirittura in progressione cognitiva rispetto all'età giovanile-adulta.



A. Camilleri, 84 anni



F. Zeffirelli, 86 anni



M. Monicelli, 94 anni



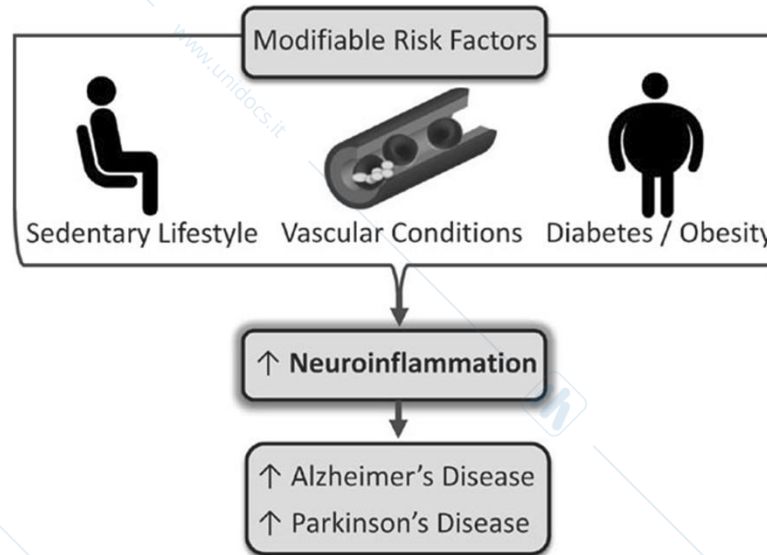
Nonna Papera,
anni ??

Fattori di rischio per AD

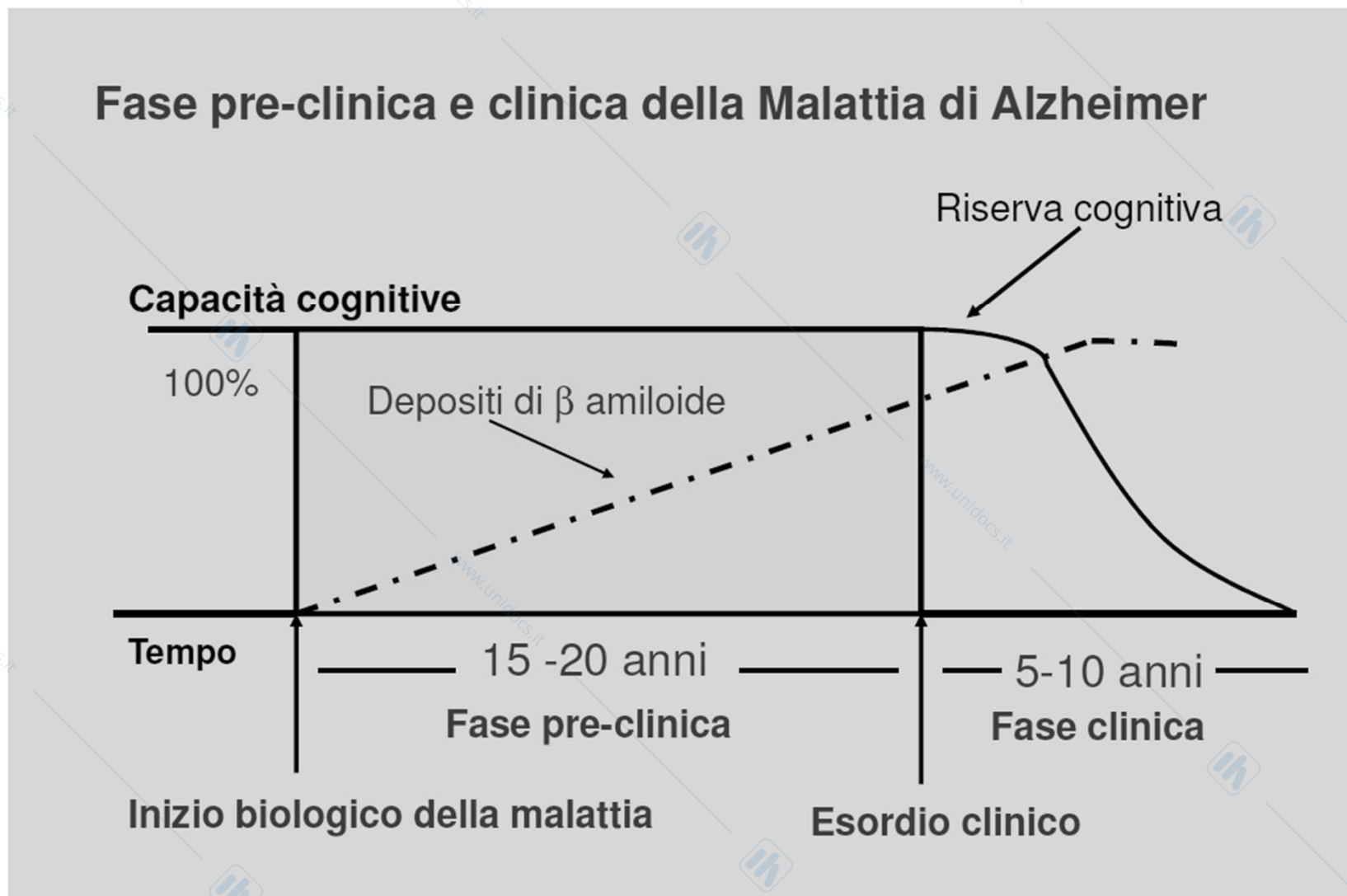
| Accertati | Possibili | Ipotizzati e non accertati |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • età avanzata | <ul style="list-style-type: none"> • traumi cranici | <ul style="list-style-type: none"> • età della madre alla nascita |
| <ul style="list-style-type: none"> • familiarità per demenza o sindrome di Down | <ul style="list-style-type: none"> • malattia cerebrovascolare | |
| <ul style="list-style-type: none"> • assetto allelico Apoe | <ul style="list-style-type: none"> • sindrome depressiva a esordio tardivo | <ul style="list-style-type: none"> • fattori ambientali |
| <ul style="list-style-type: none"> • basso livello di scolarità e di professione | <ul style="list-style-type: none"> • familiarità per malattia di Parkinson | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • sesso femminile | |

- Obesità
- Dieta ricca di colesterolo e grassi
- Diabete
- Ipertensione
-

Aumentano lo stress ossidativo e causano atrofia corticale



STORIA NATURALE DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER



SEGNALI DI ALLARME

- Deficit di memoria che condiziona lo svolgimento delle attività quotidiane
- Difficoltà nell'eseguire compiti usuali
- Difficoltà di linguaggio
- Disorientamento nel tempo e nello spazio
- Ridotta capacità di giudizio
- Collocazione degli oggetti in posti sbagliati
- Cambiamenti di umore e personalità
- Perdita di iniziativa



COME EVOLVE?

L'Alzheimer è definita la malattia delle 4 A:

AMNESIA= perdita significativa di memoria

AFASIA=incapacità di formulare e comprendere messaggi
Verbali

AGNOSIA=incapacità di riconoscere persone, cose e luoghi

APRASSIA= incapacità a compiere correttamente alcuni
movimenti volontari ad es. Vestirsi

DECORSO DELLA MALATTIA

3 FASI

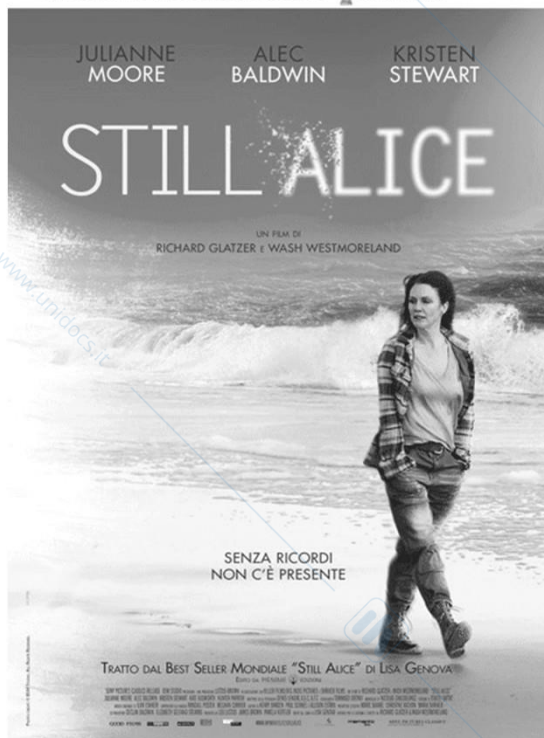
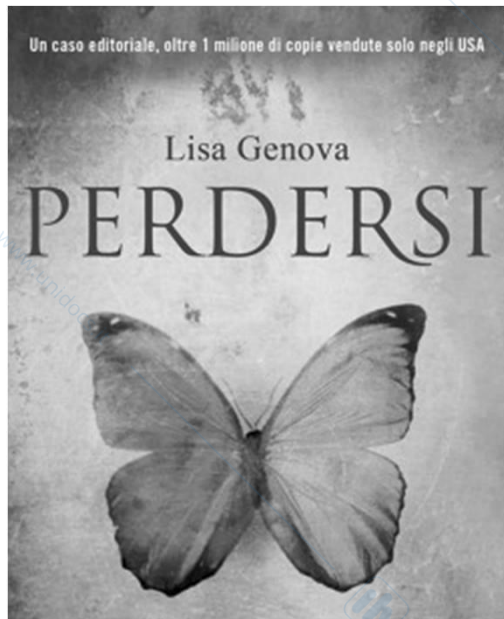
FASE INIZIALE: sono prevalenti i disturbi della memoria.



FASE INTERMEDIA: parziale perdita di autonomia del pz, può avere deliri e allucinazioni e richiede un'assistenza continua.

FASE SEVERA: completa perdita di autonomia del pz, smette di mangiare, non comunica più, diventa incontinente, è costretto a letto o su una sedia a rotelle





Dal libro della neuroscienziata Lisa Genova Perdersi.

Alice ha lavorato sodo per raggiungere i suoi obiettivi e ora, a quasi cinquant'anni, sente di avercela finalmente fatta. Dopo anni di studio, di notti in bianco e libri di psicologia, ha coronato il suo sogno, è una scienziata di grido, insegna a Harvard e viene chiamata dalle più prestigiose università per tenere conferenze. E poi c'è il suo più grande orgoglio, la famiglia: il marito John, un brillante esperto di chimica, che non riesce a trovare gli occhiali neppure quando li indossa, e i loro figli, Anna, Tom e Lydia, tutti e tre realizzati, anche se ognuno a modo suo.

All'improvviso, però, tutto cambia. All'inizio sono solo piccole dimenticanze: una parola sulla punta della lingua che non riesce a ricordare, il numero di uova nella ricetta del pudding natalizio, quello che prepara fin da bambina. E poi un giorno, dopo il giro di jogging quotidiano, Alice si ritrova in una piazza che è sicura di conoscere ma che non sa dove si trovi. Si è persa, a pochi metri da casa. Qui comincia il suo viaggio tra le corsie d'ospedale, a caccia del male che sta cancellando i suoi ricordi. Quando le viene diagnosticata una forma presenile di Alzheimer, tutto ciò in cui Alice ha sempre creduto pare sgretolarsi.

Dalla genetica alla patogenesi dell'AD

Esordio:

- AD INSORGENZA PRECOCE (<65 anni), più rara
- AD INSORGENZA TARDIVA, più diffusa

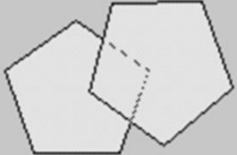
Eziologia:

- fattori genetici 5-10%
- sporadica, multifattoriale

AD sporadico (frequente) e AD familiare (raro 10%), in cui la malattia si trasmette in maniera autosomica dominante.

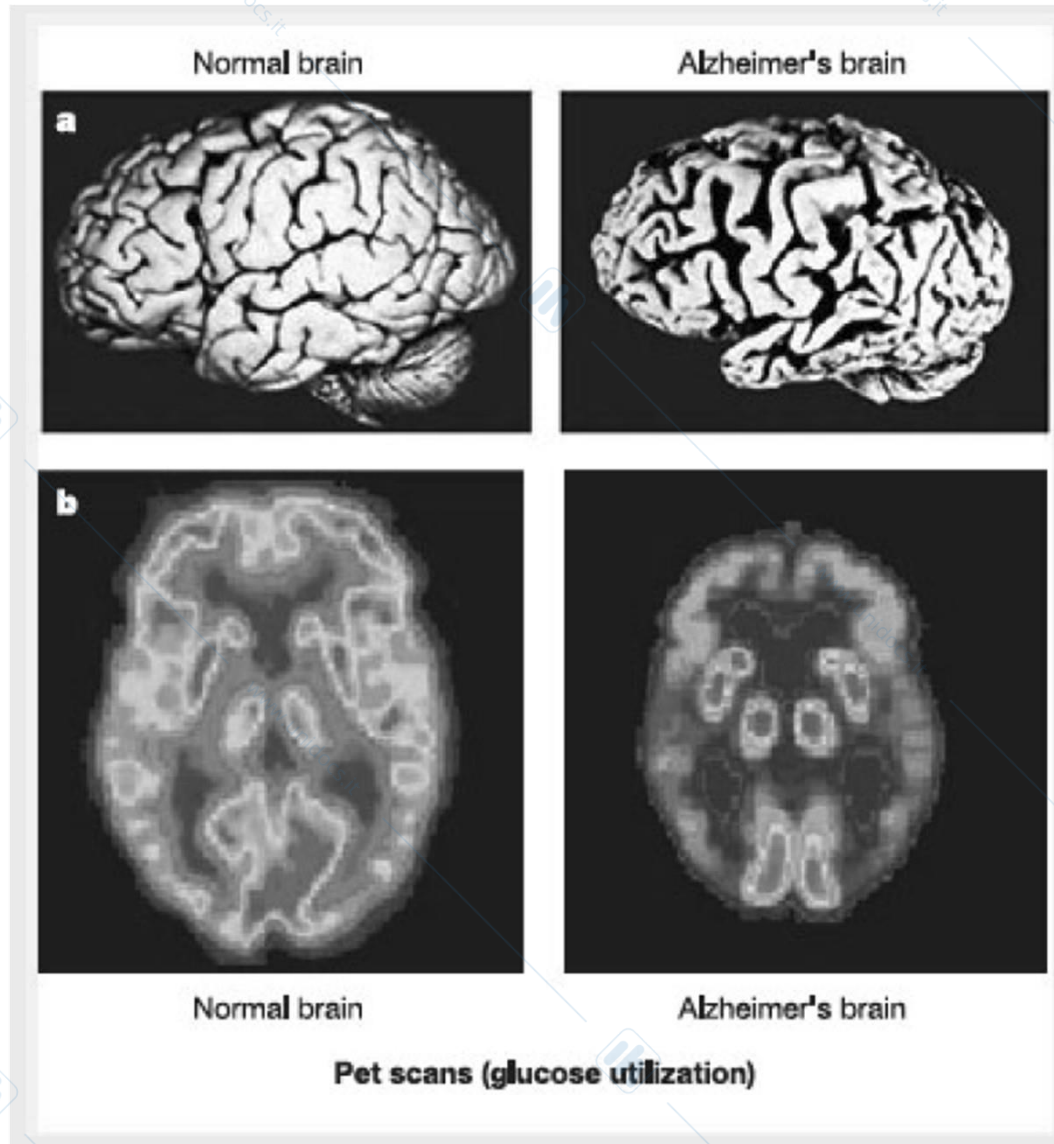
A parte l'età di insorgenza e l'andamento clinico, le due forme sono fenotipicamente indistinguibili.

DIAGNOSI: Valutazione cognitiva

| MINI MENTAL STATE EXAMINATION | | DIAGNOSI : Deficit cognitivo Lieve | | | | | |
|---|--------------|---|--------------|--------------|--------------|-----------|------------|
| 1) ORIENTAMENTO TEMPORO-SPAZIALE | | | | | | | |
| Il paziente sa riferire il giorno del mese, l'anno, il mese, il giorno della settimana e la stagione. | | | | | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 3 | |
| Il paziente sa riferire il luogo in cui si trova, a quale piano, in quale città, regione, stato. | | | | | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 5 | |
| 2) MEMORIA | | | | | | | |
| L'esaminatore pronuncia ad alta voce tre termini (casa, pane, gatto) e chiede al paziente di ripeterli immediatamente | | | | | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 3 | | | |
| L'esaminatore deve ripeterli fino a quando il paziente non li abbia imparati(max 6 ripetizioni). Tentativi n'. | | | | | | | |
| 3)ATTENZIONE E CALCOLO | | | | | | | |
| Far contare per sette all'indietro, partendo da 100. Fermarsi dopo le prime 5 risposte. Se il paziente avesse difficoltà di calcolo, far scandire all'indietro la parola "mondo " una lettera alla volta. | | | | | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 4 | |
| 4)RICHIAMO DELLE TRE PAROLE | | | | | | | |
| Richiamare i tre termini precedentemente imparati | | | | | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 2 | | | |
| 5)LINGUAGGIO | | | | | | | |
| Il paziente deve riconoscere due oggetti | | | | | | | |
| Come si chiama questo ? (indicando una matita) come si chiama questo (indicando un orologio) | | | | | | | |
| 0 | 1 | 2 | 1 | | | | |
| Invitare il paziente a ripetere la frase " tigre contro tigre" | | | | | | | |
| 0 | 1 | 0 | | | | | |
| Esecuzione di un compito su comando. | | | | | | | |
| Invitare il paziente a eseguire correttamente i seguenti ordini: a) prenda un foglio con la mano destra, b) lo pieghi a metà, c) e lo butti sul tavolo. | | | | | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 2 | | | |
| Presentare al paziente un foglio con la seguente scritta: " Chiuda gli occhi". | | | | | | | |
| Invitare il paziente a eseguire il comando indicato. | | | | | | | |
| 0 | 1 | 1 | | | | | |
| Far scrivere al paziente una frase formata almeno da soggetto e verbo. | | | | | | | |
| 0 | 1 | 1 | | | | | |
| Far copiare al paziente il seguente disegno(due pentagoni incrociati a un angolo) | | | | | | | |
| 0 | 1 | 0 | | | | | |
|  | | | | | | | |
| Punteggio complessivo | | | | | | 22 | /30 |
| Coefficienti di aggiustamento del MMSE per classi di età ed educazione | | | | | | | |
| Livello di educazione | 65-69 | 70-74 | 75-79 | 80-84 | 85-89 | | |
| 0-4 anni | -0,4 | 0,7 | 1 | 1,5 | 2,2 | | |
| 5-7 anni | -1,1 | -0,7 | -0,3 | 0,4 | 1,4 | | |
| 8-12 anni | -2 | -1,6 | -1 | -0,3 | 0,8 | | |
| 13-17 anni | -2,8 | -2,8 | -1,7 | -0,9 | 0,3 | | |
| Il coefficiente va aggiunto (o sottratto) al punteggio grezzo del MMSE per ottenere il punteggio aggiustato | | | | | | | |

Fase di conferma diagnostica

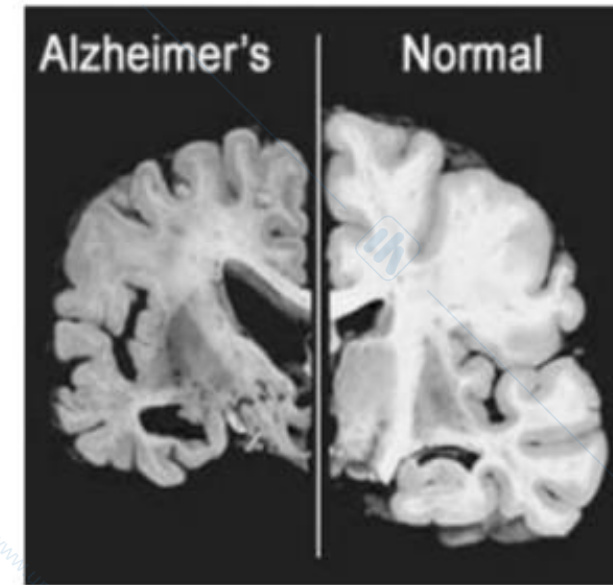
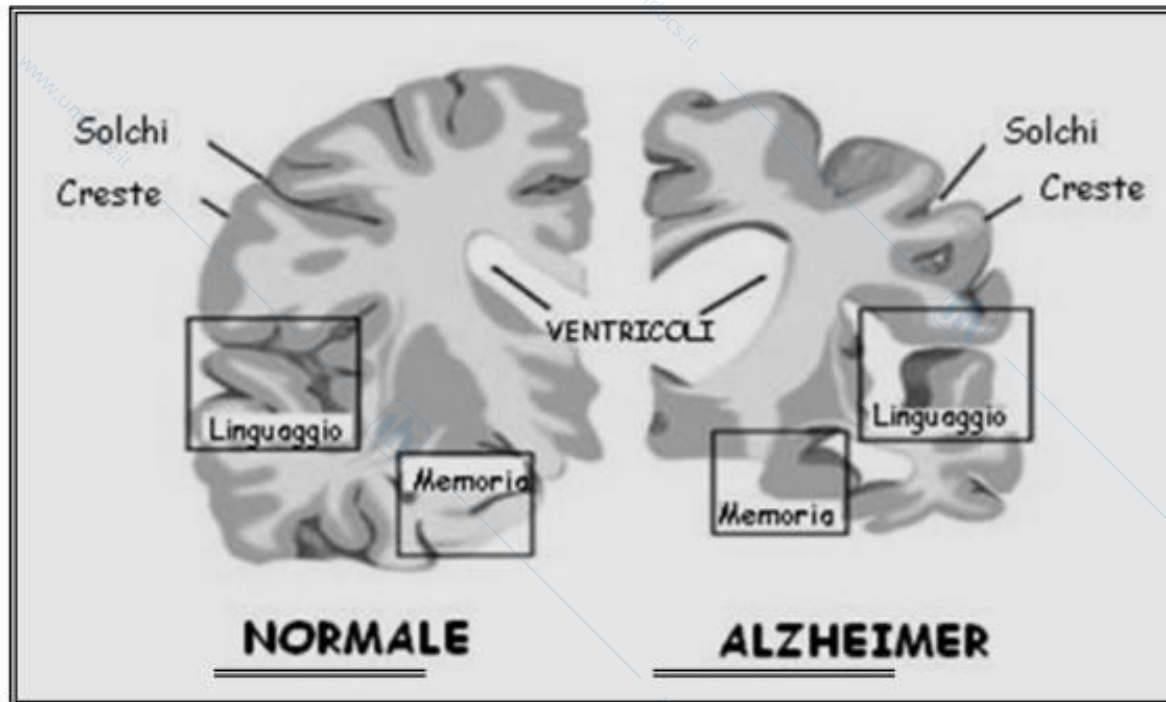
Tomografia ad emissione di positroni (PET)



Radiofarmaco: ^{18}F FDG (fluorodesossiglucosio)

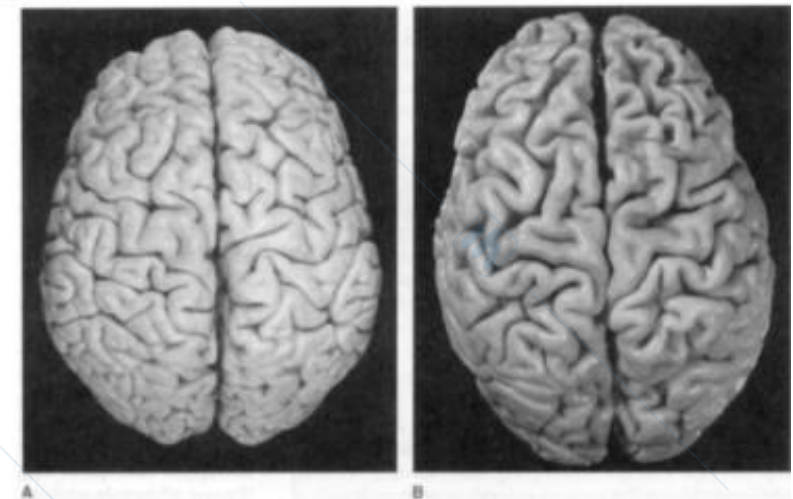


CAUSE



Alterazioni morfologiche quantitative:

- riduzione di peso e di volume dell'organo
- maggiore atrofia



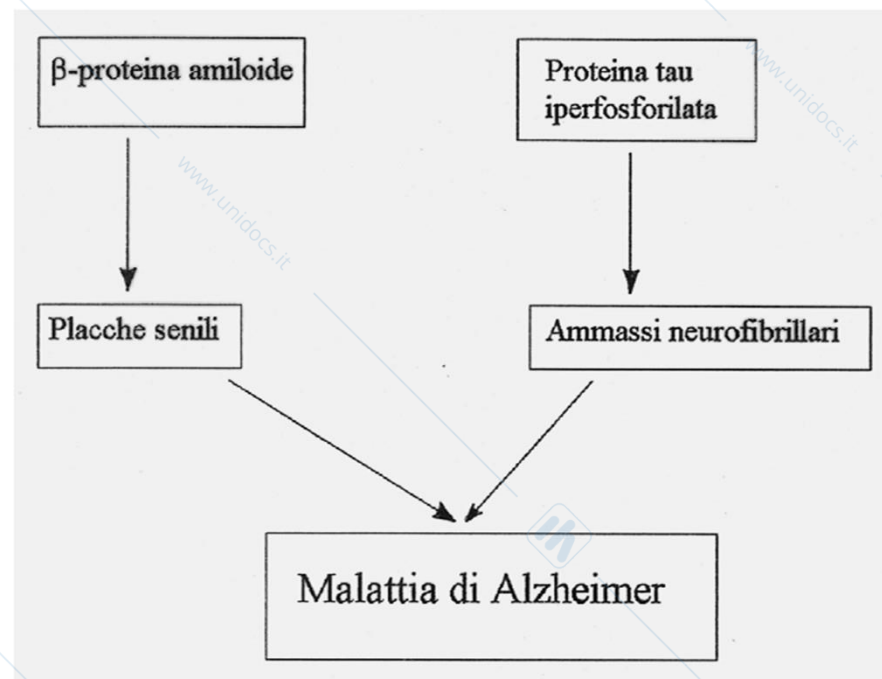
ACCUMULO DI:

PLACCHE DI AMILOIDE:

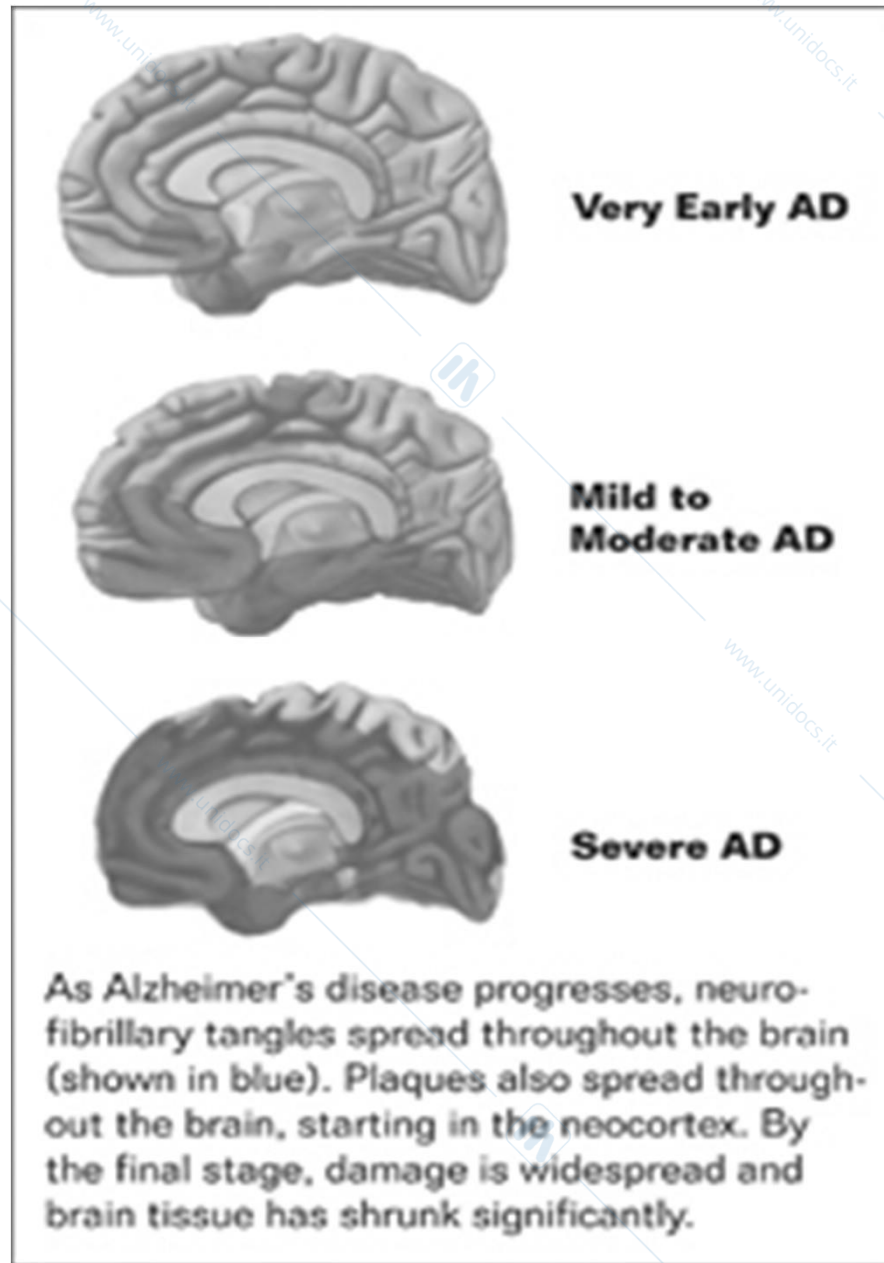
depositi amorfi extracellulari di proteina β -amiloide ($A\beta$) sotto forma di placche

GROVIGLI NEUROFIBRILLARI:

intreccio intracellulare
di neurofibrille formate da proteina TAU anomala



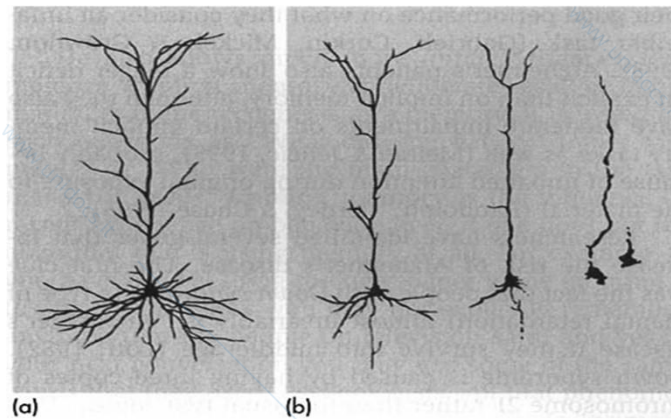
AGGREGATI NEUROFIBRILLARI E STADI DELLA MALATTIA



PERDITA DI NEURONI

- La perdita di neuroni colinergici è responsabile per buona parte dei deficit di apprendimento e di memoria riscontrabili nella MA.
- L'attività dell'enzima colina-acetiltransferasi della corteccia e dell'ippocampo viene ridotta considerevolmente (30-70%).

- a) Neuroni normali
- b) neuroni patologici



Categorie di farmaci utilizzate per rallentare la patologia





Farmaci che agiscono sul sistema colinergico

Farmaci che agiscono sul sistema glutammatergico

Farmaci agenti sul sistema colinergico

Inibitori delle AchE

Tabella 40.2 Inibitori della colinesterasi usati nel trattamento della malattia di Alzheimer^a

| Farmaco | Tipo di inibizione | Durata dell'azione e dosaggio | Principali effetti collaterali | Note |
|----------------------------|---|--|--|--|
| Tacrina | Agisce sia su AChE sia su BuChE Non selettiva per il SNC | ~6 h Somministrazione orale 2-3 volte al giorno | Effetti collaterali colinergici (dolore addominale, nausea, diarrea), epatossicità ↑ delle transaminasi | La prima anticolinesterasi risultata attiva nella malattia di Alzheimer È necessario un monitoraggio per l'epatossicità |
| NON USATA IN ITALIA | | | | |
| Donepezil | Selettivo per SNC e AChE | ~24 h Somministrazione orale 1 volta al giorno | Lievi effetti collaterali colinergici | – |
| |  | | | |
| Rivastigmina | Selettiva per il SNC Cerotto transdermico 1v/die | ~8 h Somministrazione orale 2 volte al giorno | Effetti collaterali colinergici che tendono a diminuire con un trattamento continuato | Aumento graduale della dose per minimizzare gli effetti collaterali |
| Galantamina | Agisce sia su AChE sia su BuChE Aumenta anche l'attivazione del recettore nicotinico per ACh tramite un meccanismo allosterico | ~8 h Somministrazione orale 2 volte al giorno | Lievi effetti collaterali colinergici | – |
| |  | | | |

^aBenefici clinici limitati e simili per tutti i farmaci. Non esiste alcuna evidenza clinica di rallentamento del processo della malattia, sebbene i test su animali indichino una diminuzione di A β e di formazione delle placche mediante un meccanismo non correlato all'inibizione delle colinesterasi. AChE = acetilcolinesterasi; BuChE = butirilcolinesterasi.

MEMANTINA

la memantina eserciterebbe la sua azione bloccando gli effetti di livelli patologicamente elevati di glutammato,



TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI SINTOMI COMPORTAMENTALI

Antipsicotici: sintomi psicotici (deliri, allucinazioni), agitazione, aggressività, gravi disturbi del sonno, attività motoria aberrante.

- Antipsicotici classici: butirrofenoni (aloperidolo), fenotiazine (promazina, clorpromazina)
- Antipsicotici atipici: (risperidone, olanzapina, quetiapina)

Minori effetti collaterali di tipo extrapiramidale

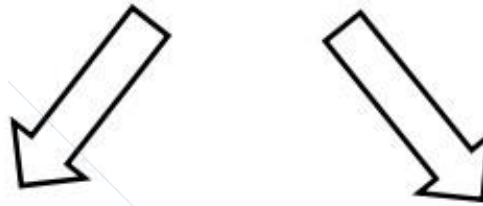
Antidepressivi: indicati per sintomi depressivi, ansia, irritabilità, talora agitazione. Di prima scelta gli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI).

Benzodiazepine: generalmente sconsigliate (rischio di effetto paradossale, peggioramento cognitivo, rischio di cadute)

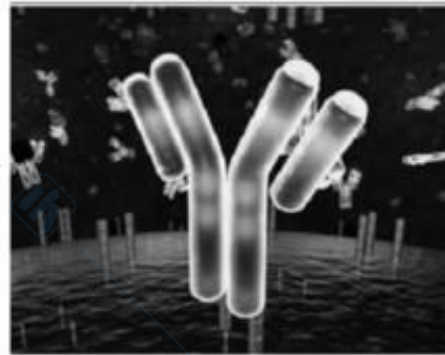
Evitare l'”autogestione”!

Effetto non sempre immediato

NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI



ANTICORPI



VACCINI

