Conf. Cephalal. et Neurol. 2020; Vol. 30, N. 2: 93-98 © Mattioli 1885



# Diagnosi e trattamento precoce del declino cognitivo. Ruolo cruciale del medico di famiglia

*Ennio Pucci*[1, 5], *Franco Lucchese*[2, 5], *Paolo Bacchi*[3,5], *Giuseppe Nappi*[4, 5]

[1] ASP IDR – S. Margherita. Pavia, Italy – Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; [2] Dipartimento di Psicologia Dinamica e Clinica. Sapienza Università di Roma, Italy; [3] Istituto Biomedico Italiano, Pavia, Italy; [4] Scientific Director Emeritus. Foundation Neurological Institute IRCCS "C. Mondino" Pavia, Italy; [5] CIRNA Foundation Onlus, Pavia, Italy
*Corresponding author: ennio.pucci@unipv.it

**Riassunto.** L'invecchiamento della popolazione è un fenomeno relativamente nuovo nella storia dell'uomo e questo mutamento epocale dell'epidemiologia sta determinando problemi mai affrontati prima sul piano sociale e sanitario. Il numero dei soggetti ultrasessantenni a livello mondiale ha raggiunto la cifra di 900 milioni, pari al 12% della popolazione, con una previsione di 2,4 miliardi nel 2050, pari al 21% della popolazione totale. Ancora più complessa l'individuazione, e di conseguenza l'epidemiologia, del Mild Cognitive Impairment (MCI), considerato la fase iniziale di qualunque forma di demenza, caratterizzato da un lievissimo declino cognitivo rispetto ad un precedente livello di performances, di entità tale da interferire con le normali attività della vita quotidiana. Questa condizione si riscontra in circa il 19% degli ultrasessantacinquenni, con una percentuale di conversione in demenza del 46%. Anche riguardo l'MCI i dati sembrerebbero sottostimati, in quanto generalmente, molti soggetti non hanno una diagnosi nella fase precoce di malattia.

**Parole chiave:** invecchiamento, Alzheimer, medico di famiglia

## Early diagnosis and treatment of cognitive decline. Crucial role of the family doctor

**Abstract.** The aging of the population is a relatively new phenomenon in human history and this epochal change in epidemiology is causing problems never faced before on the social and health level. The number of over-60s worldwide has reached the figure of 900 million, equal to 12% of the population, with a forecast of 2.4 billion in 2050, equal to 21% of the total population. The identification, and consequently the epidemiology, of Mild Cognitive Impairment (MCI) is even more complex, considered the initial phase of any form of dementia, characterized by a very slight cognitive decline compared to a previous level of performance, of such an extent as to interfere with the normal activities of daily living. This condition is found in about 19% of people over 65, with a conversion rate to dementia of 46%. Even with regard to MCI, the data would seem underestimated, as generally, many subjects do not have a diagnosis in this early stage of the disease.

**Key words:** aging, Alzheimer's, family doctor

## Diagnóstico y tratamiento precoces del deterioro cognitivo. Papel crucial del médico de familia

**Resumen.** El envejecimiento de la población es un fenómeno relativamente nuevo en la historia de la humanidad y este cambio de época en la epidemiología está causando problemas nunca antes enfrentados a nivel

Relazione tenuta al Corso ECM per Medici di Medicina Generale "Decadimento Cognitivo Iniziale"
Cava Manara (PV) - 29 Novembre 2018

social y de salud. El número de mayores de 60 años en todo el mundo ha alcanzado la cifra de 900 millones, equivalente al 12% de la población, con una previsión de 2.400 millones en 2050, equivalente al 21% de la población total. La identificación, y consecuentemente la epidemiología, del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es aún más compleja, considerada la fase inicial de cualquier forma de demencia, caracterizada por un declive cognitivo muy leve en comparación con un nivel de desempeño anterior, de tal magnitud que interferir con las actividades normales de la vida diaria. Esta condición se encuentra en aproximadamente el 19% de las personas mayores de 65 años, con una tasa de conversión a demencia del 46%. Incluso con respecto al DCL, los datos parecerían subestimados, ya que en general, muchos sujetos no tienen un diagnóstico en esta etapa temprana de la enfermedad.

**Palabras clave:** envejecimiento, Alzheimer, médico de familia

## Introduzione

Secondo stime del Word Alzheimer report nel mondo 47 milioni di persone sono affette da demenza, questo numero sembrerebbe destinato a salire fino a 131,5 milioni entro il 2050 con percentuali di nuovi casi di demenza che vanno dall'8% dell'Africa e delle Americhe fino al 49% in Asia.

In Europa la percentuale è del 25% circa. (1).

L'Italia è il paese più longevo d'Europa, con circa il 22% della popolazione ultrasessantenne. Sono circa 600.000 i malati di Alzheimer.

Il numero dei malati è probabilmente sottostimato, considerando che in Italia non esiste un registro nazionale che permette tale censimento. (2)

Esiste invece, un Piano Nazionale Demenze (PND) che comprende le strategie per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle demenze. Alla data odierna non esistono però linee guida nazionali aggiornate sulla demenza. (3)

Ancora più complessa l'individuazione, e di conseguenza l'epidemiologia, del Mild Cognitive Impairment (MCI), considerato la fase iniziale di qualunque forma di demenza, caratterizzato da un lievissimo declino cognitivo rispetto ad un precedente livello di performances, di entità tale da inferferire con le normali attività della vita quotidiana.

Questa condizione si riscontra in circa il 19% degli ultrasessantacinquenni, con una percentuale di conversione in demenza del 46%.

Anche riguardo l'MCI i dati sembrerebbero sottostimati, in quanto generalmente, molti soggetti non hanno una diagnosi in questa fase così precoce di malattia. (4)

La compromissione cognitiva lieve o Decadimento cognitivo "iniziale" (MCI: Mild Cognitive Impairment) conosciuto anche come Disturbo Cognitivo minore nel DSM V è una condizione diagnosticata negli individui che hanno deficit cognitivi che sono maggiori rispetto a quelli che statisticamente si possono aspettare per la loro età ed istruzione, ma non interferiscono significativamente con le loro attività quotidiane. (5)

Il decadimento cognitivo iniziale è una riduzione dell'efficacia di alcune normali funzioni cerebrali quali: attenzione/vigilanza, memoria, prontezza, umore, performance lavorativa, performance relazionale, disturbi del sonno, difficoltà nel problem solving, disturbi dell'affettività, confusione, disorientamento delle coordinate temporo-spaziali (anche lieve). (6)

La prevalenza del declino cognitivo iniziale è del 6,5% a partire dai 50 anni d'età, aumenta a 23-28% a partire dai 65 anni.

Esistono dei fattori di rischio quali età, bassa scolarità, presenza di fattori di rischio cardiovascolari, quadro clinico di infiammazione cronica, condizioni neuropsichiatriche croniche, allele 4 apolipoproteina E. Non ci sono differenze maschio/femmina.

Tra i fattori protettivi annoveriano elevata scolarità, attività fisica, abitudine ad attività cognitivo-stimolanti, alimentazione corretta. (7, 8, 9)

## Diagnosi

Molto importante nella diagnosi, soprattutto precoce sono i primi segnali. Il paziente si presenta introverso, passivo, irritato, talvolta ostinato o paranoide.

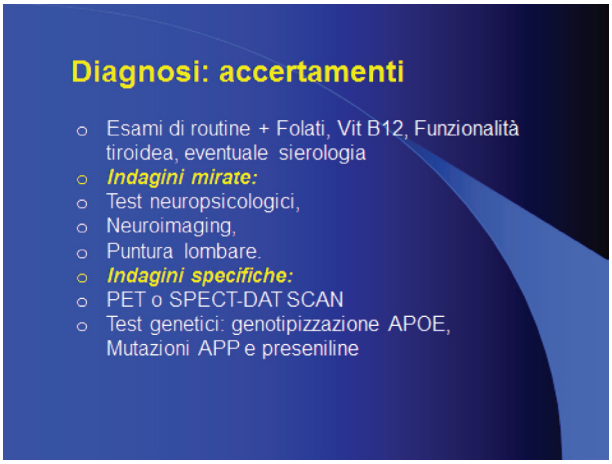
Si associano ansia o agitazione insolita oppure depressione. Rifiuto dei problemi, vacanze rovinate, trascuratezza nei comportamenti che spesso sono fuori luogo oppure inadeguati come pure l'utilizzo scorretto delle parole sono segnali premonitori come avere problemi alla guida di autoveicoli o utilizzare utensili, problemi nel pagare bollette o fare calcoli. Per finire nel non riconoscere cose familiari o persone.

Bisogna tener conto anche della storia familiare e della presenza di altre patologie. Se ci sono trattamenti farmacologici in atto o pregressi che possono influenzare il deficit-cognitivo-comportamentale. L'inizio dei disturbi cognitivi e se ci sono problemi di abuso-dipendenza.

La valutazione clinica prevede anche un esame obiettivo per valutare la presenza di segni neurologici focali ma anche lo stato nutrizionale, disturbi del movimento o difficoltà nella marcia, segni di abuso fisico ed eventuali deficit della vista o udito. (10,11,12)

La diagnosi precoce è importante per escludere le cause reversibili del declino cognitivo, ridurre l'ansia del paziente, della famiglia, del caregiver e li aiuta a gestire i mutamenti, evidenzia i problemi del paziente inerenti al guidare, camminare ecc.; Implementa una strategia di trattamento; facilita la pianificazione delle questioni finanziare e legali mentre il paziente è collaborante. Può ritardare l'istituzionalizzazione. (13,14)

## Accertamenti Diagnostici




E' possibile utilizzare test cognitivi tenendo sempre conto che per la loro limitata sensibilità, un punteggio nella norma non esclude una diagnosi di demenza. Vengono utilizzati questionari brevi, strutturati e validati come:

- 10-point cognitive screener (10-CS)
- 6-item cognitive impairment test (6CIT)
- 6-item screener
- Memory Impairment Screen (MIS)
- Mini-Cog
- Test Your Memory (TYM)

Talvolta questi test sono raccomandati e preferibili a test più lunghi come Montreal Cognitive Assessment (MoCA) o il Mini Mental state Examination (MMSE), per i quali non esistono evidenze di maggiore accuratezza diagnostica. (15,16,17,18,19,20)

Un accenno a parte merita la Pseudodemenza, nella quale vi è un enfasi sulla disabilità e un comportamento spesso incongruo con la disabilità del deficit.

Secondo la testistica neuropsicologica e la valutazione neurologica, il paziente presenta una demenza molto lieve ma a livello funzionale, nella quotidianetà, risulta completamente dipendente. (21,22)

Per quanto riguarda la Neuropatologia vi è la presenza di Amiloide nella neocorteccia ed ammassi neurofibrillari nel lobo temporale.

La PET con aggiunta di tracciante PiB viene utilizzata per mostrare i siti e le forme dei depositi di beta-amiloide nel soggetto vivente utilizzando un marker radioattivo: *carbonio-11*. (23)

## Terapia

Non esiste alcun trattamento o terapia che si sia dimostrata efficace per il Deterioramento Cognitivo Lieve. La MCI potrebbe rappresentare una sindrome prodromica verso la Malattia di Alzheimer clinicamente conclamata.

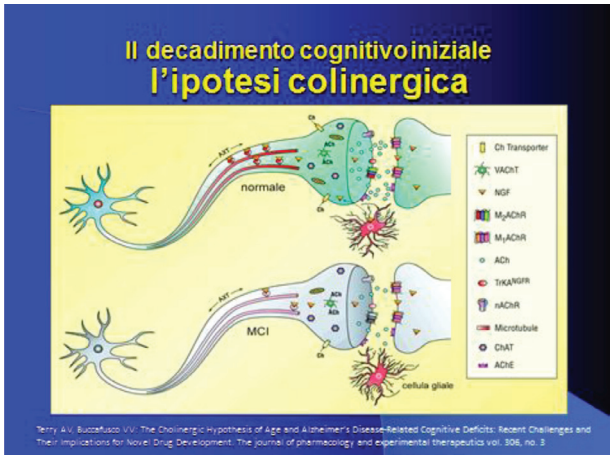
Teoricamente la terapia causale potrebbe essere basata sulla eliminazione della beta-amiloide a livello cerebrale, poiché la responsabilità della Demenza non sarebbe la formazione delle placche amiloidi, ma il cattivo funzionamento di una proteina, chiamata tau, che presiede all'eliminazione delle sostanze potenzialmente tossiche all'interno dei neuroni. Se non funziona correttamente, alcune proteine beta-amiloidi restano all'interno delal cellula, facendola degenerare e poi morire.

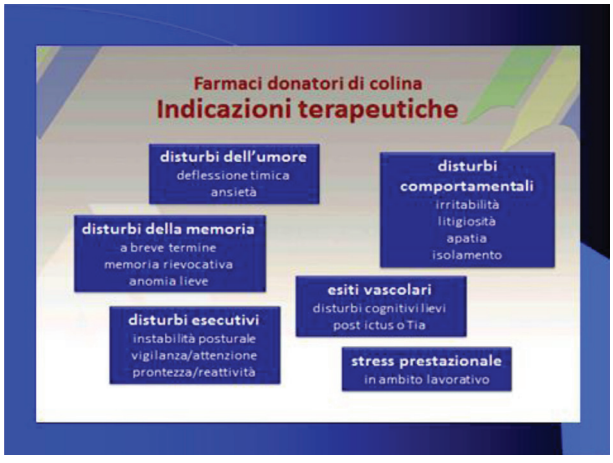
La terapia "sintomatica" più efficace è basata sull'uso di farmaci inibitori della acetil-colinesterasi cerebrale (Donepezil, Rivastigmina, Galantamina). Questi farmaci sono in grado di migliorare/stabilizzare/rallentare il peggioramento delle performances cognitive.

Altri farmaci sono gli antagonisti del recettore NMDA per il glutammato (Memantina).

Ci sono inoltre Calcio- antagonisti (Nimodipina), Nootropi, Antiossidanti (vit.E), Omotaurina, Anti-MAO B (Selegelina), L-acetil-carnitina e la Colina alfoscerato che è un precursore della acetilcolina. (24,25,26,27,28,29)

Nelle successive figure verrà analizzata in sintesi l'ipotesi colinergica per il trattamento del decadimento cognitivo iniziale e le indicazioni terapeutiche di farmaci donatori di Colina.



Il decadimento cognitivo iniziale ha un substrato certo legato al deficit di acetilcolina. L'importante è stabilire una terapia sostitutiva, ridurre quindi il disagio, l'emarginazione, lo stress ed i costi sia per il paziente che per il caregiver (30). Ritardare o impedire la comparsa di decadimento maggiore.

Per questo motivo sono stati introdotti nella pratica clinica gli Interventi Cognitivi quali:

- Terapia di Stimolazione cognitiva
- Terapia di riabilitazione cognitiva
- Training cognitivo (19, 31)

## Conclusioni

Il decadimento cognitivo iniziale è un problema reale, diffuso, rilevante. Un'accurata anamnesi rappresenta uno degli aspetti fondamentali per la valutazione iniziale delle persone con sospetta demenza.

Per i pazienti con Decadimento Cognitivo lieve o "iniziale" è necessario procedere ad una accurata diagnosi ed anche ad una diagnosi differenziale per un tempestivo inquadramento nosografico ed adeguato trattamento. E' cruciale il ruolo del medico di medicina generale.

Lo studio dei problemi neurologici nel paziente con MCI è gravata da difficoltà diagnostiche e gestionali.

## Bibliografia


1. Prince M. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia: an analysis of prevalenze, incidence, cost and trends. Alzheimer's disease International, Chapter 1. 2015.
2. CENSIS-AIMA 2016. L'impatto economico e sociale della Malattia di Alzheimer: sintesi dei risultati. Roma, 24 febbraio 2016.
3. Epidemiologia delle demenze. Osservatorio demenze dell'Istituto Superiore di Sanità. https://demenze.iss.it/epidemiologia.
4. Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. Br J Psychiatry 203(4): 255-264.
5. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. Clin Geriatr Med 2013, 29(4): 753-772.
6. Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders (DSM V). 2013

6 b. Boncori L, De Coro A, Cuomo G, Lucchese F(2011). Innovation in psychopathological testing: TALEIA. Part I: Content validity and validity scales.. Giornale Italiano di Psicologia, vol. 3, p. 649-670, ISSN: 0390-5349

7. Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, Vanhanen M, Soininen H. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. Acta Neurol Scand 2002. 106(3): 148-154.
8. Vicente Castro F, Maldonado Briegas JJ, Sánchez Iglesias AI, Lucchese F. Memoria, envejecimiento y longevidad. Confinia Cephalalgica et Neurologica 2019; 29 (2): 130-9, ISSN: 1122-0279
9. Lucchese F, Vicente Castro F, Maldonado Briegas JJ, González Ballester S, Iglesias AI. Desarrollo cognitivo y longevidad. Confinia Cephalalgica et Neurologica 2018; 28 (1): 5-15, ISSN: 1122-0279
10. Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, Ogunniyi AO, Gureje O, Perkins A, Emsley CL, Dickens J, Evans R, Musick B, Hall KS, Hui SL, Hendrie HC. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. Neurology 2001, 57(9): 1655-1662.
11. Manly JJ, Bell-McGinty S, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Mayeux R. Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of Mild Cognitive Impairment in an urban community. Arch Neurol 2005, 62: 1739-1746.
12. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999, 56: 303-308.
13. Grundman M, Petersen RC, Ferris SH. Milt cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials, 2004, 61:59-66.
14. Tabert MH, Manly JJ, Liu X. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. 2006, 63: 916-924.
15. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW. Neuropathologic features of amnestic mild cognitive impairment. 2006, 63:665-672
16. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Hotzman DM, Jagust WJ, Peterson RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: reccommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. Alzheimer's & Dementia. 2011:1-10.
17. Budson AE, Solomon PR. New diagnostic criteria for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment for the practical neurologist. Practical Neurology 2012. 12:88-96.
18. Whitwell JL, Shiung MM, Przybelski SA. MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnestic mild cognitive impairment. Neurology 2008, 70:512-520.
19. Schneider LS, Insel PS, Weiner MW. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Arch Neurol 2011, 68:58-66.
20. Rosa NM, Deason RG, Budson AE, Gutchess AH. Self-

referencing and false memory in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. Neuropsychology 2015, 29(5):799-805.
21. Cartabelotta A, Eleopra R, Quintana S, Pingani L, Ferrarese C, Starace F, Masina M, Mancardi G. Linee guida per la diagnosi, il trattamento e il supporto dei pazienti affetti da demenza. www.evidence.it. Novembre 2018, vol.10:1-7.
22. Rosa NM, Deason RG, Budson AE, Gutchess AH. Self-referencing and false memory in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. Neuropsychology 2015, 29(5):799-805.
23. Jack CR, Lowe VJ, Senjem ML, 11CPiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnestic mild cognitive impairment. Brain 2008, 131:665-680.
24. Terry AV, Buccafusco VV: The Cholinergic Hypothesis of Age and Alzheimer's Disease-Related Cognitive Deficits: Recent Challenges and Their Implications for Novel Drug Development. The journal of pharmacology and experimental therapeutics vol. 306, no. 3
25. Cummings JL. Treatment of Alzheimer's disease: current and future therapeutic approach. Rev Neurol Dis 2004, 1(2):60-69
26. Mangialasche F. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. Lancet Neurol 2010, 9:702-716.
27. Carossa V. Innovazione e terapia della malattia di Alzheimer: il punto di vista farmacologico. Psicogeriatria 2012, I – supplemento.
28. Farlow MR, Cummings JL. Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. Am J Med 2007, 120:338-397
29. Patel L, Grossberg GT. Combination therapy for Alzheimer's disease. Drugs Aging 2011, 28:539-546
30. Podda L, Imbriano L, Rendace L, Lucchese F, Campanelli A, D'Antonio F, Trebbastoni A, de Lena C (2013). Strategie di coping e burden caregiver's: risultati di uno studio preliminare su caregiver di pazienti affetti da malattia di Alzheimer. ISTISAN CONGRESSI, ISSN: 0393-5620
31. Imbriano L, Podda L, Rendace L, Lucchese F, Campanelli A, D'Antonio F, Trebbastoni A, de Lena C (2013). La stimolazione cognitiva prolungata migliora temporaneamente le performances cognitive in pazienti affetti da malattia di Alzheimer: studio clinico controllato con follow-up a sei mesi. ISTISAN CONGRESSI, vol. 13/5, ISSN: 0393-5620

# 34° CONGRESSO NAZIONALE SISC - CEFALEE 2020: LA NUOVA ERA

*Virtuale*

*23/09/2020 - 26/09/2020*

Il 34° Congresso Nazionale della Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC) costituirà una preziosa occasione per affrontare le ultime novità riguardanti l'emicrania e la cefalea grappolo, ed in particolare le terapie specifiche che, bloccando l'azione del CGRP, oltre che produrre importanti cambiamenti nella interpretazione della patogenesi di queste patologie, ne stanno modificando radicalmente la pratica clinica.

Largo spazio verrà dato, oltre che all'illustrazione dei più recenti trial clinici con anticorpi monoclonali anti-CGRP o suo recettore, o con piccole molecole anti-recettore CGRP (gepanti), anche alla presentazione dei dati 'real life' con anticorpi monoclonali che i centri aderenti alla nostra società stanno raccogliendo nell'ambito dello studio multicentrico osservazionale RICe. Inoltre, verranno discusse le ultime novità relative agli agonisti del recettore 5-HT1F nel trattamento dell'attacco.

Il Congresso sarà intercalato da vari teaching courses, e prevedrà letture di eminenti ricercatori e clinici, simposi, sessioni con comunicazioni e poster, e tavole rotonde sugli argomenti più importanti e innovativi, che verteranno sulla gestione delle cefalee nel sistema sanitario nazionale e regionale al tempo dell'innovazione terapeutica, sulla medicina di genere nelle cefalee, sulle cefalee in età pediatrica e nella terza età ed in particolare sulle cefalee al tempo del COVID-19.

Il Congresso manterrà una linea fortemente multidisciplinare e darà un grande spazio e visibilità a giovani studiosi nel campo della ricerca di base e clinica delle cefalee.