

La demenza frontale

Cenni storici

- 1892: **Arnold Pick** descrisse 6 casi con:
 - Disturbo progressivo del linguaggio
 - Degenerazione focale temporale
 - Inclusioni argirofile intraneuronali (corpi di Pick), neuroni rigonfi acromatici (cellule di Pick)
- 1926: Onari e Spatz introdussero il concetto di **malattia di Pick**:
 - Atrofia lobare circoscritta in assenza di placche senili e degenerazione neurofibrillare

Criteria diagnostici DFT

Lund-Manchester (1994)	Neary et al (1998)	Work Group on FTD and Pick's Disease (2001)
<p>Almeno due dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Precoce declino nella condotta sociale e nella consapevolezza personale (appiattimento affettivo, ridotto insight, declino nella cura personale) •Comportamento orale abnorme •Rigidita' mentale e inflessibilita' •Cambiamento nel tono dell'umore <p>Piu' almeno uno dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Difunzioni esecutive frontali •Assenza di disturbi visuo-spaziali •Riduzione del linguaggio parlato 	<p>Predominano all'inizio e per tutta la durata della malattia</p> <p>1) FTD</p> <ul style="list-style-type: none"> •Precoce declino nella condotta sociale •Precoce alterazione nella regolazione della condotta personale •Precoce appiattimento affettivo •Precoce perdita di insight <p>2) Demenza semantica</p> <p>Deficit nella comprensione del linguaggio con agnosia associativa con relativa conservazione della memoria episodica</p> <p>3) Afasia progressiva non fluente</p>	<p>Sviluppo di deficit comportamentali o cognitivi che si manifesta da precoce e progressiva modifica di</p> <ul style="list-style-type: none"> •Personalita' caratterizzata da difficolta' nel modulare il comportamento spesso risultanti in risposte o attivita' inappropriate <p>Oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> •Linguaggio caratterizzata da problemi di espressione o grave difficolta' di denpminazione e problemi col significato delle parole che causa significative ripercussioni nella vita quotidiana e rappresenta un significativo calo di funzione

Criteria diagnostici DFT

Lund-Manchester (1994)	Neary et al (1998)	Work Group on FTD and Pick's Disease (2001)
<p>Caratteristiche di supporto</p> <ul style="list-style-type: none"> •Inizio prima dei 65 anni •Storia familiare positiva •Malattia del motoneurone •Deficit nella produzione del linguaggio •Comparsa di riflessi di liberazione •Incontinenza •Acinesia, rigidita', tremori tardivi •Instabilita' pressoria 	<p>Caratteristiche di supporto</p> <ul style="list-style-type: none"> •Declino nella cura personale •Rigidita' mentale •Distraibilita' •Iperoralita' •Perseverazioni e stereotipie •Comportamento di utlizzazione •Deficit nella produzione del linguaggio •Comparsa di riflessi di liberazione •Incontinenza •Acinesia, rigidita', tremori tardivi 	

Criteria diagnostici DFT

Lund-Manchester (1994)	Neary et al (1998)	Work Group on FTD and Pick's Disease (2001)
	<p>Caratteristiche di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Inizio improvviso •Inizio con di trauma cranico •Precoce grave amnesia •Disorientamento spaziale •Linguaggio logoclonico, festinante •Mioclono •Debolezza corticospinale •Atassia cerebellare •Coreoatetosi <p>Caratteristiche di esclusione relativa</p> <ul style="list-style-type: none"> •Storia di alcolismo cronico •Ipertensione •Storia di vasculopatia 	<p>Quadro non causato da</p> <ul style="list-style-type: none"> •Sostanze •Delirium o quadri psichiatrici
		<p>Diagnosi neuropatologica:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Inclusioni tau positive •No inclusioni tau+ ne' tau insolubile con o senza inclusioni MND

Degenerazioni lobarie fronto-temporali o FTLD (Neary et al., 1998)

- Demenze degenerative
 - Demenza fronto-temporale o FTD (>70%)
 - Corteccia fronto-temporale anter.
 - Demenza semantica (15%)
 - Neocorteccia temporale (giri infer. e medio)
 - Afasia progressiva non-fluente (10%)
 - Corteccia fronto-temporale sinistra

+

- Aprassia progressiva (2%)
 - Corteccia fronto-parietale

Demenza fronto-temporale: caratteristiche epidemiologiche

- Eta' d'insorgenza tipica: 45-65 anni
- 20% dei casi di demenza presenile
- Pari incidenza nei due sessi
- Storia familiare in circa la meta' dei casi
- Durata media di malattia: 8 anni (2-20 anni)

Demenza fronto-temporale

caratteristiche cliniche

- Alterazioni comportamentali (della personalita' e della condotta sociale)
 - precoci
 - insidiose
 - progressive
- Relativa conservazione delle funzioni strumentali di percezione, abilita' spaziali, abilita' prassiche
- Relativa conservazione della memoria

Alterazioni comportamentali centrali nella demenza fronto-temporale

- Decadimento della condotta sociale interpersonale
 - Violazione delle regole di comportamento sociale
 - Mancanza di tatto
 - Disinibizione comportamentale
- Alterazioni nella regolazione della condotta personale
 - Passività e inerzia
 - Iperattività e tendenza al vagabondaggio
- Appiattimento affettivo
- Ridotto insight (cognitivo e affettivo)

Caratteristiche di supporto alla diagnosi di FTD

- Disturbi comportamentali
- Alterazioni cognitive
- Segni neurologici
- Indagini strumentali

Disturbi comportamentali

- Trascuratezza nell'igiene e nella cura personale
- Rigidità mentale e ridotta flessibilità
- Distrattibilità e impersistenza
- Perseverazioni e stereotipie (comportamenti ripetitivi, ritualistico-compulsivi, ma assenza di aspetti ossessivi e di ansia associata)
- Iperoralità e tendenza alla bulimia (specie cibi dolci)
- Comportamento d'uso e d'imitazione

Alterazioni cognitive

- Disturbi delle funzioni esecutive
 - Deficit dell'attenzione volontaria e di shifting attentivo
 - Deficit delle capacità di astrazione e di categorizzazione
 - Deficit in compiti di pianificazione e nell'uso di strategie in compiti cognitivi
- Disturbi del linguaggio
 - Ridotta produzione fino al mutismo
 - Tendenza all'ecolalia o alle stereotipie verbali
 - Perseverazioni

Segni neurologici associati

- Per lo piu' quadro neurologico negativo
- Possibili
 - segni di liberazione frontale
 - segni di tipo parkinsoniano (acinesia, rigidita')in fase avanzata

Indagini strumentali

- Test neuropsicologici: segni di compromissione frontale in assenza di deficit di memoria
 - EEG: normale
 - MRI: atrofia lobare fronto-temporale*
 - SPECT: ipometabolismo fronto-temporale*
- *possibili asimmetrie

FTD: sottotipi d'esordio

- Forma con disinibizione, atteggiamento fatuo, iperattività, distraibilità, incompetenza sociale
 - orbitomesiale
- Forma con apatia, abulia, rigidità mentale, perseverazioni
 - frontale estesa (compresa la regione dorsolaterale)
- Forma con stereotipie (comportamento ripetitivo-compulsivo)
 - striatale
- Predominanza delle alterazioni della condotta sociale
 - frontale destra

FTD: neuropatologia

- Atrofia frontale e temporale-anteriore
- Degenerazione dello striato
- Quadri istologici:
 - **Tipo microvacuolare:** perdita di grossi neuroni corticali con microvacuolazione o degenerazione spongiforme, scarsa gliosi e scarso interessamento limbico e striatale (60%)
 - **Tipo Pick:** perdita di grossi neuroni corticali con cellule di Pick, inclusioni tau⁺ e ubiquitina⁺ e gliosi, interessamento limbico e striatale (25%)
 - **Tipo MND:** associazione tra quadro frontotemporale (quasi sempre il tipo microvacuolare) e quadro della malattia del motoneurone (15%)

FTD: aspetti genetici

- In forme familiari autosomico dominante ruolo di un gene sul braccio lungo del cromosoma 17 (17q21-22)
- Mutazioni nel gene tau in alcuni casi sia nel tipo microvacuolare che nel tipo Pick
- Nel tipo MND linkage col cromosoma 9
- In altre forme linkage col cromosoma 3

FTD: trattamento farmacologico

- Non evidenziato deficit del sistema colinergico ne' dopaminergico a livello corticale
- Segnalato un ridotto binding serotoninergico sia pre- che post-sinaptico nei poli frontale e temporale e nell'ipotalamo
- Alcuni aspetti comportamentali (disinibizione, comportamenti compulsivi, bulimia) rispondono agli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI)
- Comportamenti aggressivi e agitazione possono rispondere a neurolettici atipici (olanzapina risperidone) e anticonvulsivanti (carbamazepina, valproato)

Stadiazione della FDT

- clinica (CDR modif.)
 - **mild**: sintomi cognitivi e comportamentali ma autonomia personale e possibili attività in casa
 - **moderate**: necessita' di qualche aiuto nelle attività quotidiane e nella cura personale
 - **severe**: nessuna attività domiciliare, necessita' di aiuto per tutte le attività di cura personale, incontinenza occasionale, può camminare da solo e può ancora produrre linguaggio
 - **profound**: non in grado di eseguire consegne o mutacismo, mangia con le mani, spesso incontinente, solo pochi passi con aiuto
 - **terminal**: nessuna risposta verbale o comunicativa, deve essere nutrito, incontinenza totale, confinato a letto non e' in grado di sedersi o mettersi in piedi
- neuropatologia (Broe et al, 2003)
 - I stadio: lieve atrofia corteccia fronto-orbitaria e –mesiale super., ippocampo
 - II stadio: atrofia di altre regioni frontali anter., corteccia temporale, gangli della base
 - III stadio: atrofia intera corteccia
 - IV stadio: marcata atrofia diffusa