

LA DEMENZA "MISTA" NELL'ANZIANO: MITO O REALTÀ?

MARIANNA ABITABILE¹, VINCENZO CANONICO¹, FRANCO RENGO^{1,2},
PASQUALE ABETE¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche,
Cattedra di Geriatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli;

²Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto Scientifico Campoli/Telsese, Benevento

SOMMARIO

La demenza "mista" rappresenta una patologia molto frequente nell'anziano, come avvalorato da studi neuro-patologici. La malattia di Alzheimer e la malattia vascolare, allo stesso modo, rappresentano i tipi di demenza più frequenti nell'anziano. Sebbene la malattia di Alzheimer può essere diagnosticata con un elevato grado di accuratezza, la distinzione tra la "pura" malattia di Alzheimer, la demenza vascolare e la demenza mista, quando tutte le patologie coesistano in uno stesso paziente, rimane un aspetto controverso e uno degli approcci diagnostici più difficili. Inoltre, l'importanza delle lesioni degenerative e vascolari, la loro interazione nella genesi della demenza e la loro presenza contemporanea nella demenza mista è tuttora oggetto di dibattito. L'accuratezza nella diagnosi di demenza "mista" è di cruciale importanza sia dal punto di vista epidemiologico che dal punto di vista della strategia preventiva e terapeutica. Allo stato attuale, studi clinico-farmacologici sono stati realizzati unicamente nella malattia di Alzheimer e nella demenza vascolare ma non nella demenza "mista", che sembra rappresentare oggi la forma più comune di demenza nel soggetto anziano.

Parole chiave: Malattia di Alzheimer, demenza vascolare, demenza mista, lesioni neuro-degenerative, lesioni cerebro-vascolari.

Indirizzo per la corrispondenza

Pasquale Abete, MD, PhD
Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze
Cardiovascolari ed Immunologiche
Cattedra di Geriatria
Università di Napoli Federico II
80131 Napoli
E-mail: p.abete@unina.it

Concetto e definizione di demenza "mista"

È noto che la malattia di Alzheimer, caratterizzata dal punto di vista anatomo-patologico da lesioni degenerative e la demenza vascolare, caratterizzata dal punto di vista anatomo-patologico da lesioni vascolari, sono le cause più frequenti di demenza, soprattutto in età geriatrica. In realtà, Delay e Brion ipotizzarono che le due forme di patologia potessero coesistere, dando origine alla demenza cosiddetta "mista" (1).

Successivamente sono state generate numerose e differenti definizioni di demenza "mista" legate soprattutto alla modalità di diagnosi, alla presentazione clinica, clinico-radiologica e clinico-patologica delle lesioni. Tomlinson et al. hanno suggerito che si può parlare di demenza "mista", purché l'esame neuro-patologico mostri sufficienti lesioni sia vascolari sia degenerative, tali che ciascuna di esse possa essere diagnosticata indipendentemente (2).

Costantinidis, successivamente, ha applicato criteri differenti: la sola associazione di lesioni degenerative e vascolari all'esame neuro-patologico permette di diagnosticare la demenza "mista" (3). Molsa et al., hanno definito demenza

“combinata” i casi di malattia di Alzheimer associata a lesioni ischemiche, indipendentemente dalla loro gravità (4). Chui et al. hanno ampliato il concetto di demenza “mista”, suggerendo che per eseguire diagnosi di demenza “mista” doveva esserci almeno una malattia cerebro-vascolare associata ad una patologia sistemica o cerebrale (per esempio, la malattia di Alzheimer, l’ipotiroidismo, la malattia di Parkinson) (5). Roman et al., infine, affermarono che la demenza “mista” non è altro che la malattia di Alzheimer associata ad una malattia cerebro-vascolare (6).

Tutti questi autori concordano, comunque, nell’affermare che la demenza “mista” non è altro che la coesistenza della malattia di Alzheimer e della demenza vascolare. Il NUN study ha mostrato che in 61 casi di malattia di Alzheimer diagnosticati sulla base dei criteri neuropatologici, il deterioramento cognitivo era più severo quando erano associati lesioni ischemiche cerebrali (7).

Nel progetto OPTIMA (Oxford Project to Investigate Memory and Ageing), Esiri et al. hanno dimostrato che l’esistenza di una malattia cerebro-vascolare diminuiva significativamente le performance cognitive dei pazienti con malattia di Alzheimer, almeno negli stadi più precoci di malattia (8). Zekry et al., attraverso uno studio prospettico clinico-patologico, hanno dimostrato che i pazienti affetti sia da malattia di Alzheimer che da lesioni cerebrovascolari avevano un numero inferiore di placche neuritiche e di complessi di degenerazione neuro fibrillare rispetto ai pazienti affetti da una malattia di Alzheimer pura, a parità di gravità di presentazione clinica della demenza. Inoltre, il numero degli infarti cerebrali era inferiore nel gruppo dei pazienti con demenza “mista” rispetto a quelli con demenza vascolare (9). Tale evidenza ha permesso di ipotizzare l’esi-

stenza di una demenza realmente “mista” e di dimostrare che le lesioni implicate nella malattia di Alzheimer e nella demenza vascolare da infarti multipli non solo sono cumulative ma addirittura sinergiche nella patogenesi della demenza “mista”.

Pertanto, con il termine demenza “mista” viene definita una combinazione di differenti forme di demenza, confermate dal punto di vista anatomico-patologico, che vanno dalla malattia di Alzheimer alla demenza vascolare e/o al deficit cognitivo di origine vascolare.

I pazienti con demenza “mista” hanno all’analisi radiologica e neuro-patologica le caratteristiche sia della demenza di Alzheimer con i classici grovigli neurofibrillari e placche di amiloide che della demenza vascolare con infarti cerebrali, lacune e microinfarti (10).

Difficoltà di diagnosi clinica di demenza “mista”

I criteri clinici per effettuare diagnosi di demenza “mista” sono controversi e la loro validazione attraverso studi neuropatologici è ancora in corso. La diagnosi di malattia di Alzheimer tende a escludere i pazienti con fattori di rischio vascolare o che hanno patologia di natura cerebro-vascolare mentre la diagnosi di demenza vascolare tende ad escludere i pazienti con una demenza ad evoluzione progressiva.

Il paziente con demenza “mista” dovrebbe rispondere ad almeno due delle seguenti caratteristiche:

- a) paziente con diagnosi di malattia di Alzheimer il cui stato cognitivo è stato aggravato da un accidente cerebro-vascolare;
- b) paziente con accidente cerebro-vascolare il cui stato cognitivo è andato progressivamente aggravandosi.

È da tale concetto, probabilmente, che

deriva la ridotta prevalenza "epidemiologica" della demenza "mista".

Il primo tentativo di validazione della diagnosi di demenza "mista", utilizzando i criteri quali quelli dell'ADDTC (Alzheimer Disease Diagnostic et Treatment Centers) ed del NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neuroscience), fu realizzata in 113 pazienti che furono classificati come affetti da demenza "mista" se rispondevano sia ai criteri di malattia di Alzheimer che a quelli di demenza vascolare dopo un esame neuro-patologico. La classificazione di questi pazienti si rivelò differente a seconda dei diversi criteri clinici utilizzati: i casi di demenza "mista" furono classificati come demenza vascolare nel 54% dei casi utilizzando i criteri dell'ADDTC, nel 29% dei casi utilizzando i criteri NINDS-AIREN e nel 18% casi secondo il punteggio di Hachinski (11).

Da ciò si evince che la maggior parte dei casi di demenza "mista" sono stati esclusi e che i criteri dell'ADDTC e quelli NINDS-AIREN erano i più sensibili nell'identificare la demenza vascolare, ma si sono rivelati meno efficaci nel differenziare una demenza vascolare da quella "mista". Attraverso questo studio è stato possibile affermare che i caratteri clinici di una demenza "mista" sono diversi da quelli di una demenza vascolare e che non sono intercambiabili ai fini di una corretta diagnosi.

È stato dunque dimostrato che esiste una sottostima dei casi di demenza "mista" in quanto, questa viene spesso ad essere classificata come demenza vascolare, ed inoltre né i criteri ADDTC che quelli NINDS-AIREN correlano in maniera accettabile con la diagnosi neuropatologica (12, 13). Una metanalisi eseguita da Moroney et al. ha mostrato che il punteggio

all'Hachinski score differenzia bene i pazienti con malattia di Alzheimer da quelli con demenza vascolare ma che la diagnosi di demenza "mista" resta comunque difficile (14). Zekry et al. invece affermano che la diagnosi di demenza di Alzheimer o vascolare perde di precisione quando viene presa in considerazione la demenza "mista" (15). Tale sottostima conferma l'affermazione di Breteler: "Il paziente che viene considerato come affetto da demenza di Alzheimer sulla base di criteri clinici può in realtà essere affetto da demenza determinata da patologia cerebro-scolare o degenerativa o da entrambe" (16).

Prevalenza di demenza "mista" attraverso studi neuro-patologici

Gli esami post-mortem hanno evidenziato che la demenza "mista" è sottostimata e questo dimostra che la prevalenza della demenza "mista" è maggiore di quella che viene rapportata attraverso gli studi epidemiologici clinici. Recentemente l'analisi di 209 casi di autopsia (100 dementi e 109 non dementi) ha confermato che le lesioni di tipo di Alzheimer così come la patologia vascolare erano le principali lesioni patologiche correlate al declino cognitivo, sebbene la maggior parte dei pazienti soffriva di demenza "mista". Più sorprendente ancora è stata la constatazione che su 109 pazienti non dementi nel 33% dei casi la densità della degenerazione neuro fibrillare dell'isocortex era equivalente a quella delle persone dementi. Le lesioni cerebrali di origine vascolare erano altrettanto frequenti in entrambi i gruppi, e le lesioni multiple erano ancora più frequenti nelle persone dementi (46% vs 33%) (17).

Questo ha dato ancora più merito a queste considerazioni:

a) la malattia di Alzheimer (definita dal punto di vista neuro-patologico) non

- corrisponde alla demenza di Alzheimer (definita dal punto di vista clinico); le lesioni si accumulano nel corso della fase pre-clinica della malattia ancor prima che si manifesti la sintomatologia;
- b) il rapporto tra il numero delle lesioni ed i sintomi non è diretta e presenta una variazione inter-individuale; una stessa densità di degenerazione neuro-fibrillare può essere osservata sia nei pazienti affetti da demenza che da quelli che non ne sono affetti; non c'è dunque una linea che separa la densità di lesioni sintomatiche da quelle non sintomatiche: c'è una zona grigia che può interessare circa un terzo della popolazione;
- c) la soglia di densità di danno lesionale è probabilmente troppo bassa: la diagnosi di malattia di Alzheimer effettuata attraverso criteri neuro-patologici è stata estesa anche a 19 pazienti considerati inizialmente non dementi (18).

L'osservazione della prevalenza della demenza "mista" rapportata agli studi epidemiologici lascia pensare che i criteri diagnostici non siano precisi. Alcuni fattori geografici possono in parte spiegare queste divergenze. Per esempio nei paesi

in cui i fattori di rischio vascolari hanno più alta prevalenza questi correlano con un tasso di lesioni ischemiche più elevato (19, 20). La diversità di questi risultati non può essere attribuita solo ai bias di reclutamento nè solo a fattori geografici.

Questa differenza è dovuta in parte a criteri diagnostici differenti e gli studi in cui vi era un basso tasso di prevalenza di demenza "mista" tendevano a classificare i casi caratterizzati da una patologia vascolare tra le demenze vascolari piuttosto che tra le demenze miste (21-26). Secondo altri autori, la diagnosi di demenza "mista" non può essere effettuata qualora coesistano lesioni vascolari e degenerative in quantità sufficiente da poter affermare ciascuna diagnosi indipendentemente (2, 27-32). Per altri, invece, è sufficiente che la malattia di Alzheimer sia associata alla presenza di lesioni ischemiche cerebrali, per poter diagnosticare la demenza "mista".

Infine, ci sono altri autori che ammettono la possibilità di un potenziamento sinergico degli effetti delle lesioni vascolari e degenerative, che non potrebbero isolatamente provocare una demenza (4, 33). L'effetto relativo delle lesioni vascolari o degenerative resta difficile da valutare: ciascuna lesione potrebbe non avere alcuna conseguenza sullo stato cognitivo, contribuire alla demenza o esserne la causa principale.

Nella *Figura 1* sono rappresentate la prevalenza di lesioni cerebro-vascolari della malattia di Alzheimer, nel morbo di Parkinson, nella demenza a corpi di Levy e nei soggetti anziani di controllo. Dall'analisi si evince in maniera evidente che nella malattia di Alzheimer, caratterizzata dal punto di vista neuro-patologico da lesioni definite degenerative (grovigli neurofibrillari e placche di amiloide) sono presenti in più del 50% lesioni di tipo cerebro-vascolari (34).

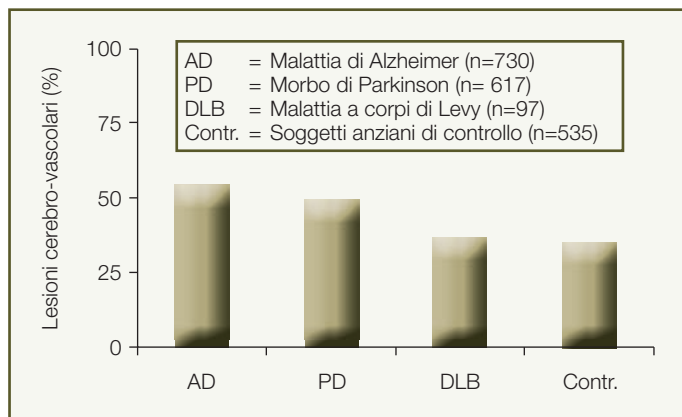


Figura 1 - Prevalenza di lesioni cerebro-vascolari nella malattia di Alzheimer, nella morbo di Parkinson, nella demenza a corpi di Levy e nei soggetti anziani di controllo (modificata da Jellinger KA e Attems J, 2007) (34).

Lesioni neuro-anatomiche nella demenza "mista"

I fattori vascolari che intervengono più chiaramente nella genesi dei disturbi cognitivi sono almeno tre:

- 1) lesioni vascolari;
- 2) patologia della sostanza bianca;
- 3) angiopatia amiloide.

Lesioni vascolari

Un recente studio prospettico clinico-patologico in pazienti anziani ha determinato il rapporto tra la severità del quadro clinico di demenza ed il volume degli infarti cerebrali nelle differenti aree cerebrali ed ha correlato la quantità di lesioni neuropatologiche e la severità della demenza in tre gruppi di pazienti: dementi associati a infarti cerebrali voluminosi (demenza multi-infartuale), pazienti con malattia di Alzheimer pura e pazienti con demenza "mista". La severità del deficit cognitivo era significativamente maggiore non solo per voluminosità di area infartuata ma soprattutto in relazione all'area interessata dall'infarto, con la maggiore gravità quando erano interessate aree limbiche ed aree associative. È da sottolineare che anche lesioni della sostanza bianca erano correlate alla gravità, considerando la loro funzione di interconnessione cortico-corticale e cortico-sottocorticale. Grazie alla distinzione in aree associative unimodali, multimodali, limbiche e primarie è stato possibile realizzare una topografia delle lesioni e quantificare così i territori in necrosi. Su tale concetto si basano i nuovi criteri neuropatologici e neuro-radiologici nella diagnosi differenziale fra demenza multi-infartuale e demenza "mista" (35) (*Figura 2*).

Patologia della sostanza bianca

La neuropatologia delle anomalie della sostanza bianca cerebrale (leucoarariosi)

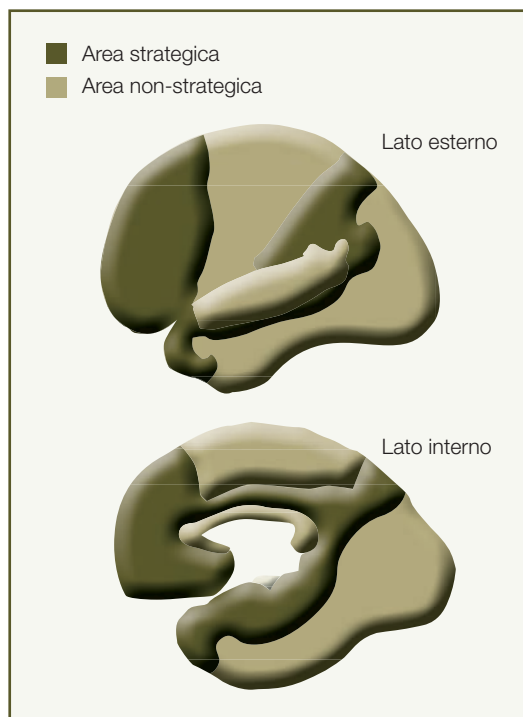


Figura 2 - Volume degli infarti cerebrali nelle differenti aree cerebrali distinte in strategiche e non-strategiche: la severità del deficit cognitivo era significativamente maggiore non solo per volume di area infartuata ma soprattutto in relazione all'area interessata dall'infarto, con la maggiore gravità quando erano interessate le aree limbiche e le aree strategiche (Da Zekry D et al., 2003) (35).

rivelata attraverso la TAC (come aree ipodense) e attraverso la RM (iperintensità in T2) in un numero notevole di soggetti portatori di fattori di rischio vascolare e anche in alcuni non portatori di fattori di rischio non è ancora perfettamente conosciuta. Bisogna distinguere almeno due tipi di anomalie: quelle di tipo fisiologiche, presenti nelle persone anziane (generalmente periventricolari) e quelle che non vengono considerate fisiologiche (situate nel cuore della sostanza bianca).

Sono state identificate attraverso l'esame neuropatologico lacune presenti soprattutto nelle zone di rarefazione della sostanza bianca e lesioni diverse, quali

placche sclerotiche situate proprio in corrispondenza delle regioni cerebrali che alla neuro-radiologia apparivano alterate (36).

Le lesioni della sostanza bianca sono state da sempre considerate implicate nel meccanismo del deficit cognitivo: in alcuni pazienti affetti da sclerosi a placche, in cui queste lesioni della sostanza bianca sono largamente rappresentate, manifestavano demenza qualora tali lesioni erano presenti soprattutto in corrispondenza del corpo calloso. Lesioni diffuse della sostanza bianca osservate nelle leucoencefalopatie e nella malattia di Binswanger associata ad

ipertensione arteriolare possono provocare demenza.

Due recenti studi hanno osservato il ruolo delle microscopiche lesioni ischemiche corticali e sottocorticali nelle persone anziane. Il primo di questi studi ha dimostrato che la demielinizzazione periventricolare era responsabile delle variazioni nel corretto apprendimento cerebrale e nella cognitiv  nel 10% dei casi, la demielinizzazione diffusa era responsabile nel 4.6% dei casi e i micro-infarti corticali nel 36% dei casi (*Figura 3*) (37). Il secondo ha rivelato che le lacune talamiche e dei nuclei della base avevano un impatto significati-

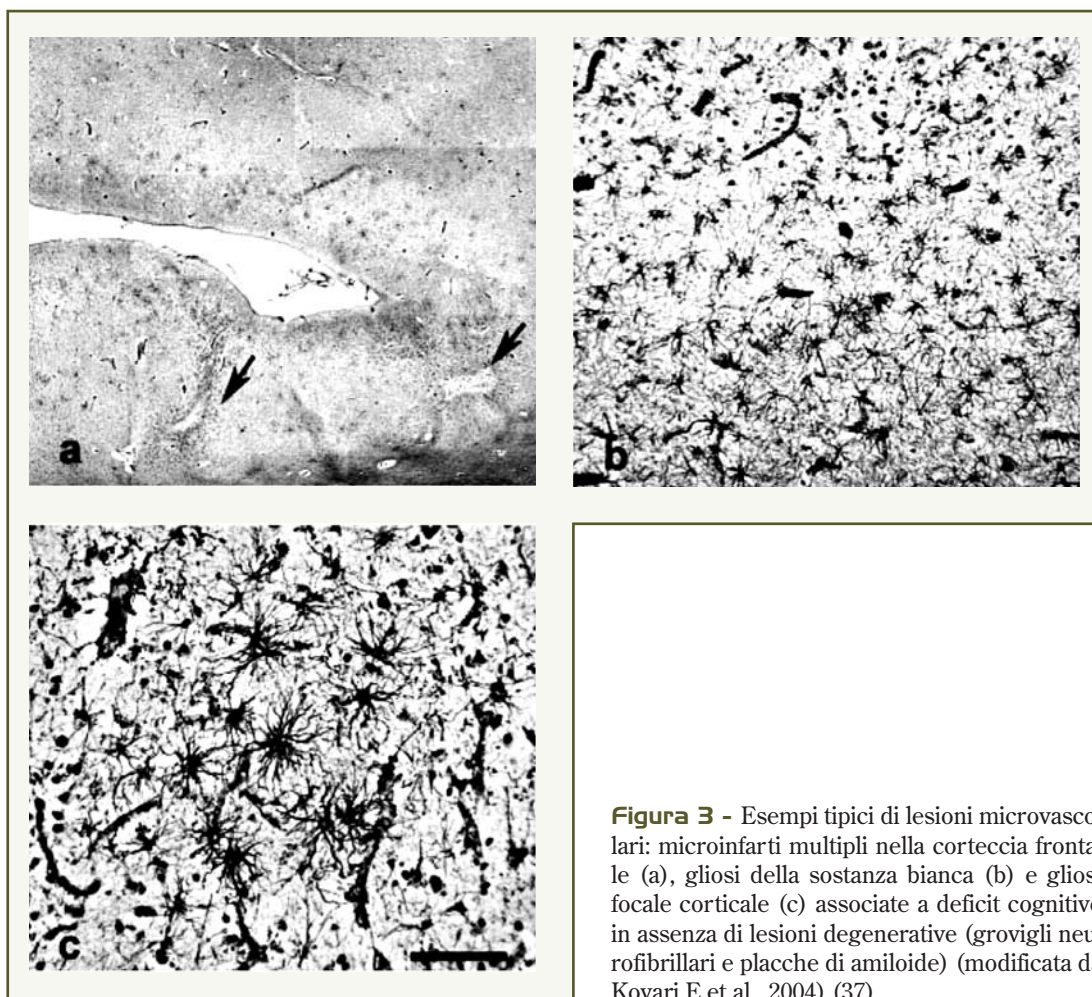


Figura 3 - Esempi tipici di lesioni microvascolari: microinfarti multipli nella corteccia frontale (a), gliosi della sostanza bianca (b) e gliosi focale corticale (c) associate a deficit cognitivo in assenza di lesioni degenerative (grovigli neurofibrillari e placche di amiloide) (modificata da Kovari E et al., 2004) (37).

vo sulla cognitività; al contrario, le lacune nella sostanza bianca delle regioni frontali, temporali e parietali non sembrano avere importanti effetti sulla cognitività purché di numerosità esigua. Si può affermare, pertanto, che è raro che una riduzione della memoria possa essere, nelle demenze, associata solo ed esclusivamente ad un danno corticale o sottocorticale (38).

Angiopatia da amiloide

Una delle lesioni comuni alla malattia di Alzheimer e alle demenze vascolari è l'angiopatia da amiloide, dovuta alla deposizione del peptide A- β nella parete dei vasi del microcircolo della corteccia cerebrale e delle leptomeningi. Questa alterazione nella parete dei vasi è stata recentemente inserita nei fattori di rischio vascolari nei pazienti affetti da Alzheimer.

La deposizione di amiloide è all'origine delle principali lesioni vascolari dell'Alzheimer, ma è presente anche nel corso di un fisiologico invecchiamento cerebrale non accompagnato da importanti deficit della sfera cognitiva. L'angiopatia da amiloide è abitualmente associata alle placche senili e talvolta alla degenerazione neurofibrillare.

La relazione tra l'angiopatia amiloide e la gravità del deficit cognitivo è ancora sconosciuta. La responsabilità dell'angiopatia da amiloide cerebrale da sola o in associazione con altre lesioni cerebrali, nell'insorgenza di un deficit cognitivo, è attualmente ancora oggetto di dibattito scientifico. Grazie ad uno studio semiquantitativo e morfometrico, è stato misurato la densità di deposito di A- β e di conseguenza la gravità dell'angiopatia da amiloide nei vasi della corteccia e delle leptomeningi di due regioni cerebrali, l'isocortex temporale e frontale (39).

Nello stesso studio sono state analizzate le variazioni nelle dimensioni dei microva-

si cerebrali associate al deposito del peptide A- β . I risultati ottenuti hanno chiarito le conseguenze dei depositi di amiloide nella parete dei vasi. La deposizione di amiloide è responsabile della riduzione del diametro dei vasi, e successivamente, negli stadi avanzati di malattia, del successivo allargamento del diametro stesso dei vasi con perdita di elasticità.

I risultati ottenuti sono compatibili con l'ipotesi secondo la quale i depositi del peptide A- β sono prodotti dalle cellule della tonaca media dei vasi, cellule che scompaiono nelle fasi avanzate di malattia, così che i depositi di amiloide determinano successivamente la riduzione dello spessore della tonaca media. Tali risultati hanno suggerito, che l'angiopatia cerebrale da amiloide anche da sola è responsabile della gravità del deficit cognitivo nei soggetti anziani: la gravità dell'angiopatia da amiloide è responsabile di circa il 10% del deficit cognitivo misurato al Mini Mental State Examination. Un aspetto molto importante dell'angiopatia amiloide è che tale sostanza è presente nelle lesioni dei vasi cerebrali nel processo di invecchiamento, nell'ipertensione arteriosa e nel diabete (40).

I depositi di peptide A- β sono causa di demenza tanto quanto le lesioni presenti nell'Alzheimer e quanto quelle di tipo ischemico presenti nella demenza vascolare. Gli effetti di questi tipi diversi di lesioni sono cumulative anche se si può affermare che i problemi cognitivi sono legati alla deposizione di amiloide in un maggior numero di casi di demenza "mista" piuttosto che di demenza vascolare pura.

Nella *Figura 4* è rappresentata la localizzazione in neuroni piramidali dell'area di Brodmann di sostanza β -amiloide in un soggetto anziano di 78 anni di controllo ed in un soggetto di 79 anni affetto da demenza vascolare (41).

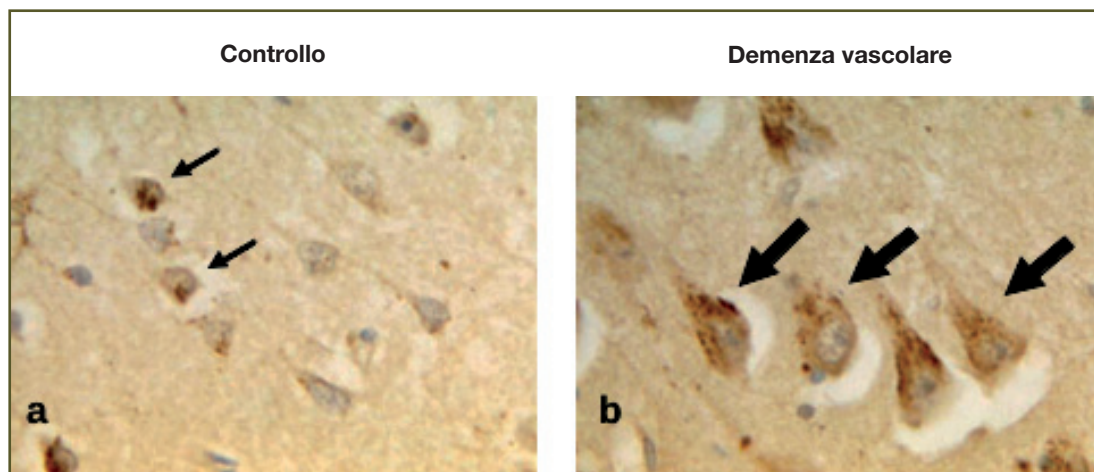


Figura 4 - Localizzazione in neuroni piramidali dell'area di Brodmann di sostanza β -amiloide (identificata con le frecce) in un soggetto anziano di 78 anni di controllo (a) ed in un soggetto con di 79 anni affetto da demenza vascolare (b) (modificata da Lewis H et al., 2006) (41).

Distribuzione delle lesioni vascolari nelle varie demenze

Nella *Tabella 1* sono rappresentate le distribuzioni della lesioni vascolari nei vari tipi di demenza.

Si può notare come la demenza “mista” presenti una percentuale di lesioni intermedia tra quelle presenti nella malattia di Alzheimer e quelle nella demenza vascolare. Da notare che la prevalenza di angiopatia amiloide, invece, è sovrapponibile nella malattia di Alzheimer e nella

demenza “mista”. La combinazione di due o più processi patologici può influenzare la gravità del deficit cognitivo smascherando una demenza pre-clinica causata da lesioni degenerative di grado moderato; viceversa, piccole lesioni vascolari isolate, evidenziate anche dal 10 al 40% dei controlli, potrebbero meno frequentemente determinare un quadro clinico di demenza ma piuttosto potrebbero giocare un ruolo determinante in presenza di lesioni di tipo degenerativo (34).

Tabella 1 - Lesioni neuro-patologiche nella differenti forme di demenza ed in soggetti anziani in assenza di demenza.

Caratteristiche neuro-patologiche	Malattia di Alzheimer (%)	Demenza vascolare (%)	Demenza “mista” (%)	Controlli anziani (%)
Angiopatia amiloide	98	30	≈90	23-45
Microangiopatia	≈50	>50	>50	≈20
Infarto cerebrale	10-20	100	30-40	>10
Microinfarti/lacune	30-46	70	60-70	17-21
Emorragie cerebrali	10-15	15	10	1-2
Lesioni sostanza bianca	40	80	70-80	<20
Perdita dei marcatori colinergici	75	40	≈70	
Malattie cardiovascolari/aterosclerosi	45-60	60	≈60	30-53

Fattori patogenetici

Le modificazioni del microcircolo in pazienti anziani ed in quelli affetti da demenza di Alzheimer includono una riduzione della perfusione cerebrale, una riduzione del trasporto e del consumo di glucosio, la denervazione vascolare con impatto soprattutto sulla trasmissione colinergica e altri deficit di trasmissione neuronale, modificazioni strutturali nei capillari e nelle membrane basali, e frequentemente deposizione di β -amiloide per alterazione della barriera emato-encefalica e riduzione della clearance dell'amiloide.

La catena patogenetica di questa, e di altri fattori negativi, è in realtà un circolo vizioso che alla fine è causa di una disintegrazione dell'intera struttura cerebrale

(lacune, infarti, lesioni della sostanza bianca) con compromissione del metabolismo neuronale, deficit della respirazione mitocondriale, aumento dello stress ossidativo e della degradazione proteica con il conseguente accumulo di β -amiloide e formazione di lesioni neuritiche (grovigli neurofibrillari, ecc.). Tutto ciò è alla base dell'induzione all'atrofia cerebrale con sviluppo del deficit cognitivo e riduzione della memoria (*Figura 5*).

L'interazione di questa cascata di fattori nocivi potrebbe essere la base patogenetica nello sviluppo della demenza "mista".

Sia l'ipertensione che l'aterosclerosi, con l'aumento di incidenza di infarti cerebrali, e la conseguente angiopatia cerebrale amiloidea causano alterazioni nel meccanismo di autoregolazione del microcir-

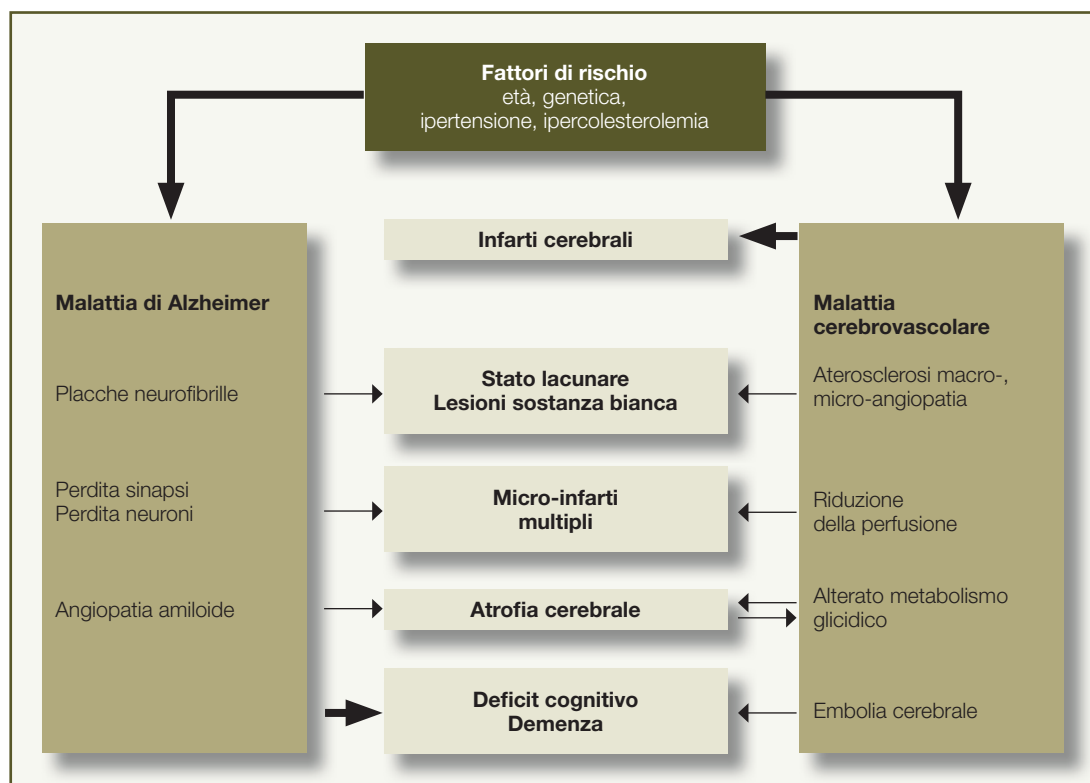


Figura 5 - Fattori patogenetici nello sviluppo della demenza "mista" (modificata da Jellinger KA, Attems J, 2007) (34).

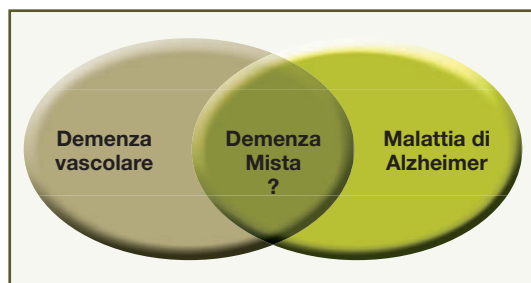


Figura 6 - Ipotesi etiopatogenetica della demenza “mista” (modificata da Jellinger KA, Attems J, 2007) (34).

colo responsabile della perdita di mielina, frequentemente osservata negli anziani e nelle malattie cerebrali, suggerendo una condivisione di fattori di rischio implicati nei meccanismi patogenetici osservati nella malattia di Alzheimer, nella demenza vascolare e nella demenza “mista” (Figura 6) (42).

Una delle ipotesi più accreditate è che la malattia cerebrovascolare, altamente prevalente nell’anziano, possa determinare la trasformazione di una demenza di Alzheimer di grado lieve in una forma di demenza di grado avanzato (43).

Quindi, una demenza di Alzheimer ed una demenza vascolare possono coesistere negli stadi iniziali del declino cognitivo, per poi sfociare in un quadro di demenza “mista”, con un significativo peggioramento del quadro clinico (44).

Conclusioni

La demenza “mista” rappresenta un’entità clinica frequente soprattutto nel soggetto di età molto avanzata. L’eziopatogenesi della demenza “mista” è ancora da chiarire. Studi neuro-patologici hanno evidenziato come nella malattia di Alzheimer siano presenti contemporaneamente lesioni di tipo neuro-degenerativo con lesioni di tipo vascolare e, viceversa, nella demenza vascolare lesioni di tipo vascolare con le-

sioni di tipo neuro-degenerativo. La sovrapposizione della malattia di Alzheimer con la demenza vascolare sembra essere all’origine della demenza “mista”, la cui diagnosi potrà essere migliorata solo attraverso studi di correlazione clinico-patologica e neuro-radiologica.

Bibliografia

1. Delay J, Brion S. D mence s nile mixte. In: Delay J, Brion S, eds. Les d mences tardives. Paris : Masson, 1962; 195-201.
2. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. J Neurol Sci 1970; 11: 205-242.
3. Constantinidis J. Is Alzheimer’s disease a major form of senile dementia? Clinical, anatomical and genetic data. In: Katzman RD, Terry RD, Bick KL, eds. Alzheimer’s disease: senile dementia and related disorders. New York: Raven Press, 1978; 15-25.
4. M lsa PK, Palj rvi L, Rinne JO, et al. Validity of clinical diagnosis in dementia: a prospective clinicopathological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985; 48: 1085-1090.
5. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer’s Disease Diagnostic et Treatment Centers. Neurology 1992; 42: 473-480.
6. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993; 43: 250-260.
7. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. JAMA 1997; 277: 813-817.
8. Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, et al. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer’s disease. Lancet 1999; 364: 919-920.
9. Zekry D, Duyckaerts C, Moulins R, et al. Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the

- elderly. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002; 103: 481-487.
10. Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimer's & Dementia* 2007; 3: 40-53.
 11. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32: 632-637.
 12. Gold G, Bouras C, Canuto A, et al. A clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psych* 2002; 159: 82-87.
 13. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization, 1993.
 14. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, et al. Meta-analysis of the Hachinski ischemic score in pathologically verified dementias. *Neurology* 1997; 49: 1096-1105.
 15. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, et al. Alzheimer's disease and brain infarcts in the elderly: agreement with neuropathology. *J Neurol* 2002; 249: 1529-1534.
 16. Breteler MMB. Risk factors for stroke in Alzheimer's disease. In: Leys D, Pasquier F, Scheltens P, eds. *Stroke and Alzheimer's disease. Current issues in neurodegenerative diseases*. The Hague: Holland Academic Graphics, 1996; 59-70.
 17. MRC CFAS. Neuropathology group of the medical research council cognitive function and aged study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001; 357: 169-175.
 18. Hauw JJ. Le diagnostic de démence est bien difficile. *Rev Prat* 2001; 51: 2173-2174.
 19. Erkinjuntti T, Haltia M, Palo J, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of vascular dementia: a prospective clinical and post mortem neuropathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1037-1044.
 20. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama study. *Neurology* 1995; 45: 1161-1168.
 21. Wade JP, Mirsen TR, Hachinski VC, et al. The clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1987; 44: 24-29.
 22. Buhl L, Bojsen-Moller M. Frequency of Alzheimer's disease in a post mortem study of psychiatric patients. *Dani Med Bull* 1988; 35: 288-290.
 23. Joachim CL, Morris JH, Selkoe DJ. Clinically diagnosed Alzheimer's disease : autopsy results in 150 cases. *Ann Neurol* 1988; 24: 50-56.
 24. Boller F, Lopez OL, Moosy J. Diagnosis of dementia: clinicopathologic correlations. *Neurology* 1989; 39: 76-79.
 25. Mendez MF, Mastri AR, Sung JH, et al. Clinically diagnosed Alzheimer disease: neuropathologic findings in 650 cases. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1992; 6: 35-43.
 26. Ince PG, McArthur FK, Bjertness E, et al. Neuropathological diagnosis in elderly patients in Oslo: Alzheimer's disease, Lewy body disease, vascular lesions. *Dementia* 1995; 6: 162-168.
 27. Todorov AB, Go RC, Constantinidis J, et al. Specificity of the clinical diagnosis of dementia. *J Neurol Sci* 1975; 26: 81-98.
 28. Barclay L, Zemcov A, Blass JP. Survival in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology* 1985; 35: 834-840.
 29. Ulrich J, Probst A, Wuest M. The brain diseases causing senile dementia. *J Neurol* 1986; 233: 118-122.
 30. Kokmen E, Offord KP, Okasaki H. A clinical and autopsy study of dementia in Olmsted Country, Minnesota, 1980-1981. *Neurology* 1987; 37: 426-430.
 31. Morris JC, McKeel DW, Fulling K. Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988; 24: 17-22.
 32. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. and participating CERAD neuropathologists. The Consortium to establish for Alzheimer's disease (CERAD), II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41: 479-486.
 33. Esiri M, Wilcock JK. Cerebral amyloid angiopathy in dementia and old age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1221-1226.
 34. Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J Neurol Sci* 2007; 257: 80-87.

35. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia : the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 213-219.
36. Verny M, Duyckaerts C, Pierot L, et al. *Dev Neurosci* 1991; 13: 245-250.
37. Kovari E, Gold G, Herrmann FR, et al. Cortical microinfarcts and demyelination significantly affect cognition in brain aging. *Stroke* 2004; 35: 410-414.
38. Gold G, Kovari E, Herrmann FR, et al. Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia, and deep white matter lacunes in brain aging and dementia. *Stroke* 2005; 36: 1184-1188.
39. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, Cerebral amyloid angiopathy in the elderly : vessel walls changes and relationship with dementia. *Acta Neuropathol (Berl)* 2003; 106: 367-373.
40. Jellinger KA. Understanding the pathology of vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2005; 229-230: 57-63.
41. Lewis H, Beher D, Cookson N, et al. Quantification of Alzheimer pathology in ageing and dementia: age-related accumulation of amyloid-beta(42) peptide in vascular dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006; 32: 103-118.
42. Koistinaho M, Koistinaho J. Interactions between Alzheimer's disease and cerebral ischemia-focus on inflammation. *Brain Res Rev* 2005; 48: 240-250.
43. Román GC. Clinical forms of vascular dementia. In: Paul RH, Cohen R, Ott BR, Salloway S, editors. *Vascular Dementia: Cerebrovascular Mechanisms and Clinical Management.* Totowa, NJ: Human Press Inc.; 2005; 7-21.
44. Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, et al. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004; 226: 75-80.

QUESTIONARIO DI AUTO-APPRENDIMENTO

Quali delle seguenti lesioni sono caratteristiche della malattia di Alzheimer?

- grovigli neurofibrillari
- placche di amiloide
- lesioni della sostanza bianca
- nessuna delle precedenti
- a + b (X)

Quali delle seguenti lesioni sono caratteristiche della demenza vascolare?

- infarti cerebrali
- microinfarti cerebrali
- placche di amiloide
- nessuna delle precedenti
- a + b (X)

Quali delle seguenti lesioni è particolarmente frequente nella demenza "mista"

- angiopatia amiloide (X)
- emorragie cerebrali
- lesioni della sostanza bianca
- nessuna delle precedenti
- tutte le precedenti

Quali sono i fattori di rischio per l'insorgenza della demenza "mista"

- età
- ipertensione
- ipercolesterolemia
- nessuna delle precedenti
- tutte le precedenti (X)

Qual è la prevalenza di lesioni cerebrovascolari nella malattia di Alzheimer

- >10%
- >20%
- >30%
- >40%
- >50% (X)