

S.F. Cappa · S. Luzzi · L. Provinciali

Le demenze frontotemporali: evoluzione delle conoscenze e parametri di registrazione

Riassunto Le demenze frontotemporali (DFT) costituiscono un capitolo di rilevante interesse scientifico. Studi epidemiologici, condotti in diverse aree del mondo, hanno dimostrato che le demenze frontotemporali rappresentano la seconda causa di demenza degenerativa, dopo la malattia di Alzheimer, nei soggetti con età inferiore ai 65 anni. In Italia non disponiamo di dati epidemiologici relativi alle DFT e le conoscenze relative a questa forma di demenza hanno diffusione ancora limitata. La proposta di un registro italiano per le DFT ha due finalità essenziali: l'una a carattere sociale e l'altra a carattere scientifico. Lo scopo del registro è, infatti, raccogliere dati relativi alla prevalenza e alla distribuzione della malattia nel nostro paese, anche al fine di rendere noti alla comunità i problemi assistenziali e sociali che affliggono il

paziente e la sua famiglia e allo stesso tempo costituire l'occasione per promuovere una collaborazione multicentrica a progetti di ricerca clinico-neuropsicologica su base nazionale.

Parole chiave Demenze frontotemporali · Demenza semantica · Afasia progressiva primaria · Registro italiano · Disturbi comportamentali · Lobo frontale

Introduzione

Le demenze frontotemporali (DFT) fanno parte di un gruppo di patologie, quello delle atrofie corticali focali ad evoluzione lentamente progressiva [1–3], sulle quali si è recentemente incentrato l'interesse della ricerca. Esse rappresentano un ottimo modello per lo studio del funzionamento di alcune aree cerebrali e dei loro rapporti con altre parti del cervello. Uno degli aspetti di grande interesse scientifico è legato al fatto che nelle DFT i disturbi cognitivi sono spesso relativamente selettivi e limitati ad una sola funzione neuropsicologica per svariati anni [1–4].

Secondo i criteri internazionali di Lund-Manchester [5, 6], tre sindromi principali costituiscono il capitolo delle degenerazioni lobar frontotemporali (*Frontotemporal Lobar Degeneration*, FTLN): (a) la demenza frontotemporale (*Frontotemporal Dementia*, FTD), caratterizzata clinicamente da disturbi comportamentali, in cui la degenerazione è prevalentemente estesa al lobo frontale; (b) l'afasia progressiva non fluente (*Primary Aphasia*, PA), caratterizzata da un progressivo disturbo del linguaggio, con rilevante compromissione espressiva, dovuto al fatto che la degenerazione interessa la corteccia perisilviana dominante; (3) la demenza semantica (*Semantic Dementia*, SD), caratterizzata da un progressiva perdita della memoria semantica associata a degenerazione del polo temporale e delle circonvoluzioni temporali media ed inferiore.

Dal punto di vista anatomopatologico [3], sulla base della distribuzione e del tipo di alterazioni riscontrabili all'e-

S.F. Cappa
Università Vita-Salute e Dipartimento di Neuroscienze
Istituto Scientifico San Raffaele Milano, Italia

S. Luzzi (✉)
Dipartimento di Neuroscienze
Ospedale Regionale Umberto I
Università Politecnica delle Marche
Via Conca, Torrette di Ancona, Ancona, Italia
e-mail: simonaluzzi@yahoo.it

S. Luzzi · L. Provinciali
Clinica Neurologica
Dipartimento di Neuroscienze
Università di Ancona, Italia

| REGISTRO ITALIANO DELLE DEMENZE FRONTOTEMPORALI | | | |
|---|----|----|--|
| <i>Scheda di raccolta dati</i> | | | |
| A cura di Simona Luzzi e Leandro Provinciali Coordinatori Stefano Cappa e Simona Luzzi Supervisionata ed approvata, in accordo ai criteri internazionali di Lund-Manchester, da Julie S Snowden, David Neary and David MA Mann | | | |
| 1. DATI ANAGRAFICI DEL PAZIENTE | | | |
| Nome e cognome/segla: _____ | | | |
| Data di nascita: ____/____/____ | | | |
| Luogo di nascita: _____ | | | |
| Età: _____ Sesso: M _ F _ | | | |
| Scolarità: _____ | | | |
| Impiego (attuale o precedente): _____ | | | |
| Residenza: _____ | | | |
| 2. DATI RELATIVI ALL'ORGANIZZAZIONE DEL CENTRO DI RACCOLTA | | | |
| Struttura di provenienza _____ | | | |
| Team | | | |
| - neurologo | si | no | |
| - neuropsicologo (estrazione neurologica) | si | no | |
| - neuropsicologo (estrazione psicologica) | si | no | |
| - radiologo di radiologia generale | si | no | |
| - neuroradiologo | si | no | |
| - anatomopatologo | si | no | |
| - genetista | si | no | |
| 3. DIAGNOSI EFFETTUATA | | | |
| Data di prima diagnosi ____/____/____ | | | |
| FTD | si | no | |
| SD | si | no | |
| PPA | si | no | |
| FTD/MND | si | no | |
| Altro _____ | | | |
| 4. DATI ANAMNESITICI | | | |
| A. anamnesi familiare positiva per demenza | | | |
| Se sì, sulla base delle caratteristiche cliniche si può ipotizzare la seguente sindrome: | | | |
| FTD | si | no | |
| SD | si | no | |
| PPA | si | no | |
| Altro _____ | | | |
| Grado di parentela: | | | |
| - genitori | si | no | |
| - nonni paterni o materni | si | no | |
| - fratelli/sorelle | si | no | |
| - fratelli del genitore del paziente/cugini | si | no | |
| - altro _____ | | | |
| B. storia clinica | | | |
| - età di insorgenza dei disturbi _____ | | | |
| - primo sintomo _____ | | | |
| B1. DISTURBI COMPORTAMENTALI/AFFETTIVI | | | |
| - scarsa cura della persona | si | no | |
| - alterate relazioni interpersonali | si | no | |
| - disinibizione | si | no | |
| - inflessibilità e rigidità mentale | si | no | |
| - alterazioni del comportamento alimentare | si | no | |
| - stereotipie e perseverazioni | si | no | |
| • wandering behaviour (percorsi fissi) | si | no | |
| • manierismi (es. strofinarsi le mani, tamburellare) | si | no | |
| • comportamenti complessi (simile all'OCD) | si | no | |
| • rituali e compulsioni | si | no | |
| - wandering behaviour (casuale) | si | no | |
| - comportamento da utilizzazione | si | no | |
| - distraibilità, impersistenza, impulsività | si | no | |
| - scarsa consapevolezza dello stato di malattia | si | no | |
| - fatuità | si | no | |
| - apatia | si | no | |
| - depressione | | | |
| - ansia | | | |
| - eccessivo sentimentalismo | | | |
| - ipocondria, eccessiva somatizzazione | | | |
| - indifferenza emotiva | | | |
| B2. DISTURBI COGNITIVI | | | |
| DISTURBO DEL LINGUAGGIO | | | |
| - anomie | si | no | |
| - parafasie fonemiche | si | no | |
| - parafasie semantiche | si | no | |
| - ecolalia, perseverazioni | si | no | |
| - stereotipie verbali | si | no | |
| - riduzione della produzione orale (linguaggio economico) | si | no | |
| - disturbo di comprensione | si | no | |
| DISTURBO ATTENTIVO | | | |
| - distraibilità | si | no | |
| - impersistenza | si | no | |
| DISTURBO VISUOPERCEPTIVO | | | |
| - problemi nel riconoscere gli oggetti | si | no | |
| - problemi nel riconoscere i volti | si | no | |
| DISTURBO VISUOSPAZIALE | | | |
| (si perde? Ha difficoltà ad orientarsi in strade familiari? Ha difficoltà ad orientare gli abiti quando si veste? Si comporta come se "non vedesse" gli oggetti di fronte a sé?) | | | |
| DISTURBO DI MEMORIA EPISODICA | | | |
| (ha problemi nel collocare temporo-spazialmente (quando e dove è successo) episodi della propria vita privata o fatti di interesse pubblico/storico)? Ha problemi nell'apprendere nuove informazioni?) | | | |
| C. malattie concomitanti | | | |
| _____ | | | |
| 5. EON | | | |
| - normale | si | no | |
| - sindrome frontale (grasping, perseverazioni, marcia frontale) | si | no | |
| - sindrome extrapiramidale | si | no | |
| - comparsa di riflessi primitivi | si | no | |
| - sindrome del I e II motoneurone | si | no | |
| - mioclono | si | no | |
| - altro _____ | | | |
| 6. VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA | | | |
| - sindrome disecutiva | si | no | |
| - disturbo del linguaggio: | si | no | |
| - afasia fluente con prevalente deficit semantico | si | no | |
| - afasia fluente Wernicke-like | si | no | |
| - afasia non fluente (Broca-like) | si | no | |
| - afasia dinamica | si | no | |
| - compromissione delle abilità visuospatiali | si | no | |
| - deficit visuoperceptivo | si | no | |
| - disturbo di memoria a lungo termine (tipo limbico) | si | no | |
| - aprassia ideomotora | si | no | |
| - altro _____ | | | |
| Notizie sui test neuropsicologici utilizzati: | | | |
| Batterie di screening: | | | |
| - MMSE | si | no | |
| - MODA | si | no | |
| - altro _____ | | | |
| Test mirati alle singole funzioni cognitive | | | |
| - matrici progressive di Raven | si | no | |
| - Weigl's sorting test | si | no | |
| - prove di Luria | si | no | |
| - test di Stroop | si | no | |
| - test dei giudizi verbali (Spinnler e Tognoni) | si | no | |
| - Wincosning Card Sorting Test | si | no | |
| - Brixton test | si | no | |
| - trail making Test A | si | no | |
| - trail making Test B | si | no | |
| - matrici progressive numeriche (visual search) | si | no | |
| - digit span (numeri) | si | no | |
| - ripetizione di parole sillabiche | si | no | |

Fig. 1 Scheda per la raccolta dei dati del Registro Italiano delle Demenze Frontotemporali. Cont. →

Cont. Fig. 1

| | | | | | | | |
|--|----|----|--|--|--|--|--|
| - cubi di Corsi | si | no | | | | | |
| - test di memoria di prosa | si | no | | | | | |
| - lista della 15 parole di Rey | si | no | | | | | |
| - rievocazione della figura complessa di Rey | si | no | | | | | |
| - riconoscimento di volti famosi | si | no | | | | | |
| - copia della figura complessa di Rey | si | no | | | | | |
| - copia di figure geometriche (da Spinnler e Tognoni) | si | no | | | | | |
| - prassia ideomotora (da Spinnler e Tognoni) | si | no | | | | | |
| - prassia bucco-linguo-facciale (da Spinnler e Tognoni) | si | no | | | | | |
| - VOSP | si | no | | | | | |
| - figure sovrapposte | si | no | | | | | |
| - fluenza verbale semantica | si | no | | | | | |
| - fluenza verbale fonologica | si | no | | | | | |
| - test di Laiacona | si | no | | | | | |
| - scala di linguaggio di Milano (A. Basso) | si | no | | | | | |
| - Aachener Aphasia Test | si | no | | | | | |
| - BADA | si | no | | | | | |
| - test di Luzzatti per la scrittura | si | no | | | | | |
| - test di Sartori per la lettura | si | no | | | | | |
| - altro _____ | | | | | | | |
| Scale per i disturbi comportamentali e psichiatrici | si | no | | | | | |
| - scala di Beck | si | no | | | | | |
| - scala di Hamilton | si | no | | | | | |
| - Neuropsychiatric Inventory (NPI) | si | no | | | | | |
| - altro _____ | | | | | | | |
| Scale di disabilità funzionale | si | no | | | | | |
| - ADL | si | no | | | | | |
| - IADL | si | no | | | | | |
| - altro _____ | | | | | | | |
| 7. INDAGINI LABORATORISTICO-STRUMENTALI | | | | | | | |
| NEUROIMMAGINE STRUTTURALE | | | | | | | |
| TC | si | no | | | | | |
| RMN | si | no | | | | | |
| - atrofia frontale destra | si | no | | | | | |
| - atrofia frontale sinistra | si | no | | | | | |
| - atrofia temporale destra | si | no | | | | | |
| • temporomesiale | si | no | | | | | |
| • temporolaterale | si | no | | | | | |
| - atrofia temporale sinistra | si | no | | | | | |
| • temporomesiale | si | no | | | | | |
| • temporolaterale | si | no | | | | | |
| - atrofia parietale destra | si | no | | | | | |
| - atrofia parietale sinistra | si | no | | | | | |
| - atrofia occipitale destra | si | no | | | | | |
| - atrofia occipitale sinistra | si | no | | | | | |
| - atrofia diffusa | si | no | | | | | |
| | | | | | | | |
| - atrofia bilaterale sn > ds | si | no | | | | | |
| - atrofia bilaterale ds > sn | si | no | | | | | |
| | | | | | | | |
| - lesioni vascolari | si | no | | | | | |
| • lacune | si | no | | | | | |
| • leucoaraiosi | si | no | | | | | |
| • lesioni ischemiche | si | no | | | | | |
| • unilaterali | si | no | | | | | |
| • bilaterali | si | no | | | | | |
| • multiple | si | no | | | | | |
| • corticali | si | no | | | | | |
| • sottocorticali | si | no | | | | | |
| | | | | | | | |
| NEUROIMMAGINE FUNZIONALE | | | | | | | |
| SPECT | si | no | | | | | |
| PET | si | no | | | | | |
| - ipoperfusione/ipometabolismo frontale destra/o | si | no | | | | | |
| - ipoperfusione/ipometabolismo frontale sinistra/o | si | no | | | | | |
| - ipoperfusione/ipometabolismo temporale destra/o | si | no | | | | | |
| • temporomesiale | si | no | | | | | |
| • temporolaterale | si | no | | | | | |
| - ipoperfusione/ipometabolismo temporale sinistra/o | si | no | | | | | |
| • temporomesiale | si | no | | | | | |
| • temporolaterale | si | no | | | | | |
| • ipoperfusione/ipometabolismo parietale destra/o | si | no | | | | | |
| • ipoperfusione/ipometabolismo parietale sinistra/o | si | no | | | | | |
| • ipoperfusione/ipometabolismo occipitale destra/o | si | no | | | | | |
| • ipoperfusione/ipometabolismo occipitale sinistra/o | si | no | | | | | |
| • ipoperfusione/ipometabolismo diffusa/o | si | no | | | | | |
| • ipoperfusione/ipometabolismo bilaterale ds > sn | si | no | | | | | |
| • ipoperfusione/ipometabolismo bilaterale sn > ds | si | no | | | | | |
| | | | | | | | |
| EEG | | | | | | | |
| - normale | si | no | | | | | |
| - alterazioni: | si | no | | | | | |
| • rallentamento del ritmo di fondo | si | no | | | | | |
| • attività inscritta: | si | no | | | | | |
| • sede frontale | si | no | | | | | |
| • sede temporale | si | no | | | | | |
| • sede parietale | si | no | | | | | |
| • sede occipitale | si | no | | | | | |
| | | | | | | | |
| EMG - ENG | | | | | | | |
| - motoneuronopatia | si | no | | | | | |
| - altro _____ | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| ESAMI DI LABORATORIO | | | | | | | |
| - emocromo | si | no | | | | | |
| - funzionalità epatica | si | no | | | | | |
| - funzionalità renale | si | no | | | | | |
| - funzionalità tiroidea | si | no | | | | | |
| - markers di proliferazione cellulare | si | no | | | | | |
| - screening per lue | si | no | | | | | |
| - altro _____ | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| ESAME LIQUORALE | | | | | | | |
| - normale | si | no | | | | | |
| - alterato: | si | no | | | | | |
| - proteine | si | no | | | | | |
| - cellule | si | no | | | | | |
| - 14.3.3 | si | no | | | | | |
| - altro _____ | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| ANALISI GENETICA | | | | | | | |
| Mutazioni | si | no | | | | | |
| | | | | | | | |
| ESAME NEUROPATOLOGICO | | | | | | | |
| Esame microscopico: | si | no | | | | | |
| - atrofia corteccia frontale | si | no | | | | | |
| • orbitomesiale | si | no | | | | | |
| • dorsolaterale | si | no | | | | | |
| - atrofia corteccia temporale | si | no | | | | | |
| - atrofia corteccia parietale | si | no | | | | | |
| - atrofia ippocampo | si | no | | | | | |
| - atrofia amigdala | si | no | | | | | |
| - atrofia nuclei della base | si | no | | | | | |
| • caudato | si | no | | | | | |
| • putamen | si | no | | | | | |
| • pallido | si | no | | | | | |
| - atrofia talamo | si | no | | | | | |
| | | | | | | | |
| Asimmetria: | si | no | | | | | |
| ds > sn | si | no | | | | | |
| sn > ds | si | no | | | | | |
| | | | | | | | |
| Esame microscopico/istologico: | si | no | | | | | |
| - gliosi | si | no | | | | | |
| • con corpi di Pick tau-positivi | si | no | | | | | |
| • con grovigli neurofibrillari | si | no | | | | | |
| - degenerazione microvacuolare | si | no | | | | | |
| • con inclusioni di ubiquitina | si | no | | | | | |
| • senza inclusioni di ubiquitina | si | no | | | | | |

same autoptico vengono distinti tre quadri principali: “*frontal lobe degeneration type (FLD-type)*”, “*Pick type*” e “*motor neuron disease type (MND-type)*”.

Costituzione di un registro italiano per le demenze frontotemporali: scopo e presupposti

L'idea di dar vita ad un registro nazionale per la rilevazione e descrizione dei casi di demenza frontotemporale nasce da una serie di riflessioni. In ordine di prevalenza, la demenza frontotemporale costituisce la terza causa di demenza degenerativa dopo la malattia di Alzheimer e la demenza a corpi di Lewy nella popolazione anziana [7, 8]. Nei soggetti con età inferiore ai 65 anni, la demenza frontotemporale si colloca al secondo posto [3, 7–9]. Non ci sono a tutt'oggi dati relativi alla epidemiologia di questa malattia in Italia. Uno degli scopi preminenti del registro è quello di verificare quanti nuovi casi/anno e cumulativamente quanti casi in totale sono stati diagnosticati negli ultimi anni. Il progetto prevede due fasi: una fase iniziale estesa essenzialmente ai principali Centri di studio delle demenze degenerative distribuiti nelle diverse regioni italiane ed una seconda fase, coordinata e supervisionata attivamente dai Centri suddetti, diretta a tutte le strutture distribuite sul territorio nazionale.

Uno degli scopi fondamentali è quello di focalizzare l'attenzione pubblica in Italia su questa malattia che è attualmente trascurata, soprattutto negli aspetti psico-assistenziali e sociali. I soggetti affetti da DFT soffrono, nella maggior parte dei casi, di problemi comportamentali e necessitano spesso di terapie farmacologiche (ad esempio, neurolettici, antidepressivi) necessarie a contenere e limitare la sintomatologia [3]. Diversamente da quanto accade per la malattia di Alzheimer, non esistono protocolli che consentano di tutelare da un punto di vista socio-economico i malati e le loro famiglie. Avere un quadro della distribuzione della malattia in Italia può aiutare a gestire le risorse disponibili nel modo più appropriato.

Da un punto di vista puramente scientifico, la collaborazione tra diversi Centri ad un progetto comune è di per sé fonte di crescita; il registro può rappresentare, in tal modo, lo spunto per confrontarsi sulle metodiche di valutazione e di studio di questa malattia e può costituire la base per futuri progetti di ricerca comuni che possano contribuire a chiarire le basi genetiche, patogenetiche e neuropsicologiche di questa interessante malattia.

Definizione del registro italiano per le demenze frontotemporali

Al fine di raccogliere i dati in maniera omogenea nei diversi Centri reclutanti, viene proposta una “scheda di raccolta dati” che si articola in diverse sezioni volte ad esplorare, tra-

mite domande a scelta obbligata (“sì” “no”), diversi aspetti ritenuti di interesse. La scheda rende il lavoro piuttosto agevole e rapida la compilazione.

La scheda di raccolta dati è mostrata in dettaglio nella Figura 1; i principali punti sono brevemente discussi di seguito:

1. *dati anagrafici relativi al paziente*: sono fondamentali per definire le caratteristiche demografiche del pool di soggetti affetti da demenza frontotemporale;
2. *informazioni relative al Centro di raccolta dati*: la caratterizzazione del Centro da cui provengono i dati può fornire notizie importanti sulla organizzazione sul territorio nazionale dei diversi Centri interessati nello studio delle demenze degenerative e può costituire una buona base per organizzare al meglio le risorse;
3. *diagnosi effettuata nel Centro di raccolta dati*;
4. *dati anamnestici*; la sezione è divisa in tre parti: (a) *anamnesi familiare*, ha lo scopo di acquisire informazioni sulla presenza di demenza in collaterali, ascendenti e discendenti; (b) *storia clinica*, questa parte è dedicata a caratterizzare la qualità dei disturbi comportamentali e cognitivi riferiti dal paziente e dai familiari; (c) *malattie concomitanti o pregresse*, ha lo scopo di rilevare la eventuale presenza di malattie che possano contribuire alle origini del quadro clinico evidenziato;
5. *EON*: sono indicati in maniera sommaria i principali segni neurologici che possono essere riscontrati nel corso della malattia;
6. *valutazione neuropsicologica*: una ampia parte è stata dedicata ad acquisire informazioni sul tipo di valutazione neuropsicologica eseguita;
7. *indagini laboratoristico-strumentali*: costa di una serie di domande aventi lo scopo di individuare il tipo di indagine eseguita sul paziente ed i risultati ottenuti.

Le schede di raccolta dati saranno distribuite nei diversi Centri, insieme ad un opuscolo contenente, spiegazioni sulla terminologia utilizzata e sull'interpretazione dei diversi punti, al fine di garantire la massima riproducibilità possibile.

Bibliografia

1. Snowden JS, Goulding PJ, Neary D (1989) Semantic dementia: a form of circumscribed atrophy. *Behavioural Neurology* 2:167–182
2. Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E (1992) Semantic dementia: Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 115:1783–1806
3. Snowden JS, Neary D, Mann DMA (1996) Frontotemporal lobar degeneration: frontotemporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. Churchill Livingstone, London
4. Kertesz A (2003) Pick Complex: an integrative approach to frontotemporal dementia: primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *Neurologist* 9(6):311–317

5. The Lund and Manchester Groups. Consensus Statement (1994) Clinical and neuropsychological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 4: 416–418
6. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF (1998) Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51:1546–1554
7. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN (2003) The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1206–1209
8. Bird T, Knopman D, VanSwieten J, Rosso S, Feldman H, Tanabe H, Graff-Raford N, Geschwind D, Verpillat P, Hutton M (2003) Epidemiology and genetics of frontotemporal dementia/Pick's disease. *Ann Neurol* 54[Suppl 5]:S29–S31
9. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR (2002) The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 58(11):1615–1621