

**DEMENZA E PARKINSON: SUPPORTO DELL'IMAGING CON DATSCAN
NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE**

Alessandro Padovani, Chiara Agosti, Barbara Borroni
Clinica Neurologica, Università degli Studi di Brescia

ABSTRACT

La Demenza Parkinsoniana (PDD) e la Demenza a Corpi Diffusi di Lewy (DLB) sono clinicamente caratterizzate da declino cognitivo, segni extrapiramidali e disturbi del comportamento e rappresentano dopo la Malattia di Alzheimer (DAT) le principali forme di demenza. Il loro riconoscimento è cresciuto negli ultimi anni anche in virtù dello sviluppo di più precisi criteri diagnostici. Nonostante sia ancora dibattuta la questione se la PDD e la DLB siano entità differenti, in entrambi i casi i problemi diagnostici riguardano la possibilità di una diagnosi differenziale rispetto alla DAT. Infatti, è noto che alterazioni neuropatologiche tipiche della DAT possono essere presenti in pazienti con PDD mentre alterazioni neuropatologiche compatibili con la diagnosi di DLB si ritrovano in almeno il 25% dei pazienti affetti da DAT. In assenza di marcatori biologici specifici per le sinucleinopatie, è facilmente comprensibile sulla base di queste considerazioni come, anche a fronte della recente revisione dei criteri diagnostici, persista nella pratica clinica una notevole difficoltà diagnostica. Tuttavia, recenti evidenze mediante l'utilizzo di tecniche di immagine (RMN, SPECT, PET) hanno permesso di identificare correlati morfologici e funzionali per le PDD e la DLB tali da permettere una precisa classificazione nosografica.

Parole Chiave: Malattia di Parkinson, Demenza a Corpi Diffusi di Lewy, Malattia di Alzheimer, DaTSCAN

Introduzione

La Demenza a Corpi di Lewy (DLB) è una patologia neurodegenerativa caratterizzata dall'associazione di disturbi cognitivi e comportamentali con manifestazioni extrapiramidali (1). Essa viene ritenuta la seconda più comune causa di demenza di origine degenerativa dopo la Malattia di Alzheimer e rappresenta circa il 15-20% di tutte le forme di demenza. Infatti, se dalla prima descrizione della patologia, la DLB appariva come una causa rara di malattia, è stato dimostrato come la DLB sia una frequente causa di demenza nell'età avanzata. Tale frequenza è confermata in statistiche autoptiche, ma nonostante le percentuali osservate la malattia rimane ad oggi sottodiagnosticata.

Dal punto di vista neuropatologico, la DLB si caratterizza per la presenza di Corpi di Lewy, definiti istologicamente come inclusioni eosinofile intracitoplasmatiche, la cui componente proteica principale è costituita da alpha-sinucleina. Questi aspetti permettono ad oggi di distinguere la DLB dalle altre forme di demenza neurodegenerativa.

A fronte di un chiaro e peculiare reperto neuropatologico, la diagnosi clinica rimane tuttavia ancora difficoltosa.

La caratteristica clinica principale di malattia ed obbligatoria per la diagnosi, secondo i recenti rivisti e criteri pubblicati nel 2005, è il progressivo declino cognitivo di grado sufficiente ad interferire con la normale funzione sociale o lavorativa. Il quadro cognitivo è caratterizzato soprattutto da deficit attentivi e delle funzioni visuospatiali, e spesso sono concomitanti alterazioni delle funzioni esecutive frontali (2). Criteri accessori essenziali per una corretta diagnosi sono poi le fluttuazioni giornaliere della sintomatologia con pronunciate variazioni dello stato di coscienza, la presenza di allucinazioni visive ricorrenti tipicamente ben formate e dettagliate e la presenza di segni extrapiramidali. Inoltre, è stato recentemente dimostrato che altri disturbi del comportamento sono spesso presenti sin dalle prime fasi di malattia (3). Disturbi del sonno, ansia e depressione si riscontrano frequentemente in questi pazienti, anche se questi aspetti sono stati meno dettagliati nei criteri diagnostici correnti.

A questo proposito occorre, peraltro, sottolineare che esistono numerose aree "grigie" le quali non rendono agevole distinguere la DLB rispetto ad altre condizioni quali la Demenza Parkinsoniana (PDD) e la stessa Malattia di Alzheimer. Rispetto alla PDD, da alcuni ritenuta analoga alla

DLB almeno dal punto di vista neuropatologico e da altri correlata alla sovrapposizione della Malattia di Alzheimer, l'unico elemento differenziale è generalmente costituito dall'evoluzione temporale dei deficit cognitivi rispetto alla comparsa dei segni extrapiramidali, tardivi nella PDD e contemporanei nella DLB. Tuttavia, tale distinzione appare forzatamente arbitraria sia in considerazione del fatto che l'intervallo di un anno tra segni extrapiramidali e deficit cognitivi non è facilmente dimostrabile, sia in considerazione del fatto che, così come in una percentuale di pazienti MP sono già presenti segni riferibili a decadimento cognitivo lieve e disturbi della sfera comportamentale, nei pazienti con DLB la contemporanea presenza di segni extrapiramidali, deficit cognitivi e disturbi del comportamento è meno frequente di quello che generalmente si ritiene. Analogamente, numerose osservazioni hanno riportato che in una discreta percentuale di pazienti con Malattia di Alzheimer sono presenti segni extrapiramidali la cui prevalenza appare solo parzialmente correlata alla gravità della malattia. Nella maggior parte dei casi, la comparsa dei segni extrapiramidali dipende dalla contemporanea presenza delle tipiche alterazioni riscontrate nella DLB (vedi AD variante di Lewy) sebbene alcuni studi neuropatologici hanno dimostrato una correlazione tra sintomatologia extrapiramidale e la presenza di placche senili e grovigli neurofibrillari a carico della sostanza nera e dei nuclei della base.

E' facilmente comprensibile sulla base di queste considerazioni come, anche a fronte della recente revisione dei criteri diagnostici, persista nella pratica clinica una notevole difficoltà diagnostica in parte legata alla presenza di sintomi comuni alle altre patologie neurodegenerative e in parte dovuta alla frequente presentazione di casi di "confine" (2).

Ciononostante, evidenze ricavate da recenti indagini mirate ad una migliore caratterizzazione clinico comportamentale unitamente all'individuazione di potenziali marcatori diagnostici sembrano essere di promettente utilità per un preciso inquadramento diagnostico.

La letteratura riguardante le possibilità diagnostiche di neuroimaging per la DLB è molto ampia. Studi di neuroimaging funzionale tramite ^{99m}Tc -HMPAO SPECT o $^{18}\text{-FDG}$ PET effettuata su pazienti con diagnosi clinica di DLB, pazienti con Malattia di Alzheimer e soggetti sani di controllo di pari età, hanno dimostrato una comune riduzione del flusso e/o del metabolismo cerebrale nelle regioni parietale e temporale nei due gruppi di pazienti rispetto ai controlli, ma pazienti con DLB mostravano anche una caratteristica ipoperfusione/ipometabolismo occipitale (4). Questo reperto è stato correlato ad una delle caratteristiche cliniche che distinguono la DLB, quali le allucinazioni, e può essere utile nella definizione diagnostica della stessa. E' anche vero, però, che nel singolo soggetto un'alterazione del lobo occipitale è evidente solo nelle fasi conclamate di malattia.

Negli ultimi anni, conseguentemente allo sviluppo di radioligandi specifici per la dopamina, numerosi studi hanno permesso di caratterizzare mediante la PET e la SPECT alterazioni a carico delle strutture dopaminergiche. Questo esame si è rivelato di estrema importanza nel valutare la degenerazione della via nigrostriatale dopaminergica in pazienti con Malattia di Parkinson o con parkinsonismi neurodegenerativi, quali l'Atrofia Multisistemica o la DLB. Particolarmente utile a tal proposito è risultato lo studio del trasportatore della dopamina situati nella membrana dei neuroni dopaminergici

presinaptici tramite SPECT con il radioligando I123-FP-CIT (DaTScan). Infatti, in pazienti con DLB si ha una perdita di dopamina striatale del 40-70%, nel nucleo caudato, putamen anteriore e posteriore, sin dalle fasi precoci della patologia, mentre questo non accade nella Malattia di Alzheimer (5). Negli ultimi anni, vari studi hanno, infatti, documentato una riduzione significativa del legame striatale nei pazienti DLB rispetto ai pazienti DAT e controlli suggerendo che questo esame possa essere utilizzato per distinguere la DLB dalla Malattia di Alzheimer con elevata accuratezza diagnostica.

Infatti, sulla base di un recentissimo studio multicentrico condotto da McKeith e collaboratori (6) su 94 pazienti con DLB probabile, 57 pazienti con DLB possibile e 147 pazienti affetti da altra demenza (soprattutto DAT) si è dimostrato che il 77,7% dei pazienti DLB mostravano alterazioni mediante DaTSCAN mentre tali alterazioni erano presenti in meno del 10% dei casi DAT, con valori di accuratezza diagnostica pari all'85%. Conferme in tal senso sono state recentemente fornite da uno studio di Walker e collaboratori (2007) condotto su pazienti DAT e DLB per i quali era disponibile una conferma diagnostica autoptica (7). In questo studio, a fronte di una relativamente bassa accuratezza diagnostica riferita ai criteri clinici, la sensibilità e la specificità diagnostica della metodica DaTSCAN relativamente alla diagnosi neuropatologia sono risultate assai elevate con valori pari, rispettivamente, all'88% e al 100%.

Tali dati confermano l'ipotesi che il DaTSCAN possa rappresentare una metodica di grande utilità clinica nell'ambito delle patologie extrapiramidali e limitatamente alla DLB permettendo la differenziazione con la principale forma di demenza quale la DAT.

Conclusioni

In conclusione, caratteristica della DLB è la presenza di decadimento cognitivo caratterizzato da disturbi visuo-spaziali e sindrome disesecutiva frontale, con fluttuazione dei sintomi ed associazione con disturbi comportamentali-dispercettivi e parkinsonismo. La comparsa di queste manifestazioni è l'elemento principale che il clinico deve valutare nel tentativo di operare una diagnosi precoce con la altre demenze neurodegenerative. L'avanzamento delle tecniche di neuroimaging quali in particolare il DaTSCAN può essere un valido supporto nella conferma diagnostica.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Korczyn AD, Reichmann H. Dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci.* 2006 Oct 25;248(1-2):3-8.
- 2) Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, Brooks DJ, Dickson DW, Dubois B, Emre M, Fahn S, Farmer JM, Galasko D, Galvin JE, Goetz CG, Growdon JH, Gwinn-Hardy KA, Hardy J, Heutink P, Iwatsubo T, Kosaka K, Lee VM, Leverenz JB, Masliah E, McKeith IG, Nussbaum RL, Olanow CW, Ravina BM, Singleton AB, Tanner CM, Trojanowski JQ, Wszolek ZK; DLB/PDD Working Group. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology.* 2007 Mar 13;68(11):812-9.

- 3) Borroni B, Agosti C, Padovani A. Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): Frequency and relationship with disease severity and motor impairment. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007 in press.
- 4) Shimizu S, Hanyu H, Kanetaka H, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using brain SPECT. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(1):25-30.
- 5) Colloby SJ, O'Brien JT, Fenwick JD, Firbank MJ, Burn DJ, McKeith IG, Williams ED. The application of statistical parametric mapping to 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2004 Nov;23(3):956-66.
- 6) McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Booi J, Darcourt J, Padovani A, Giubbini R, Bonuccelli U, Volterrani D, Holmes C, Kemp P, Tabet N, Meyer I, Reiningner C; DLB Study Group. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multi-centre study. *Lancet Neurol*. 2007 Apr;6(4):305-13.
- 7) Walker Z, Jaros E, Walker RW, Lee L, Costa DC, Livingston G, Ince P, Perry R, McKeith I, Katona CL. Dementia with lewy bodies: A comparison of clinical diagnosis, FP-CIT SPECT imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Mar 2007