

Alzheimer ed Afasia Non Fluente Progressiva

John D. W. Greene, MD; Karalyn Patterson, PhD; John Xuereb, MD; John R. Hodges, MD

OBIETTIVO: descrivere un paziente con Alzheimer che presenti la sindrome afasica progressiva non fluente.

In questa parte introduttiva è contenuto l' **ABSTRACT** dell'articolo.

DISEGNO: assistenza neuropsicologica longitudinale, immagini strutturali (immagini di risonanza magnetica) e funzionali (tomografia computerizzata ad emissione di singoli fotoni) ed esame celebrale postmortem.

SETTING: Disordini clinici di memoria e cognitivi in un ospedale terziario.

PAZIENTE: uomo di 65 anni con anamnesi di 5 anni di afasia non fluente caratterizzata da marcati deficit fonologici e sintattici con conservazione delle abilità quotidiane. La sua condizione peggiorò rapidamente e morì improvvisamente per infarto miocardico 12 mesi dopo.

RISULTATI: i test neuropsicologici rivelarono un impoverimento intellettuale globale con un impoverimento marcato della memoria uditiva verbale a breve termine e nelle abilità sintattiche e fonologiche. Gli errori di denominazione erano prevalentemente parafasie fonologiche. La risonanza magnetica mostrava atrofia perisilviana

sinistra e i risultati della Tc 99m erano normali. L'esame patologico postmortem rivelò i segni tipici dell' AD con distribuzione atipica, includendo prevalentemente le aree linguistiche perisilviane ma risparmiando il lobo temporale medio.

CONCLUSIONI: i deficit linguistici dell' AD, che hanno ricevuto molta attenzione, hanno riguardato soprattutto i processi lessico-semantiche. Quando l'AD si presenta con un disturbo relativamente isolato di linguaggio, l'afasia è generalmente di tipo fluente anomico. Per quanto ci è dato sapere, il nostro paziente rappresenta il primo caso completamente documentato di afasia progressiva non fluente con AD patologicamente verificato.

L'insidiosa insorgenza del disordine del linguaggio è stata descritta sotto la voce afasia progressiva primaria (PPA). Questa talvolta rimane un fenomeno isolato per molti anni, senza accompagnarsi a deficit cognitivi non linguistici. Nella PPA il pattern di impoverimento linguistico può essere agrammatico e non fluente con relativa preservazione della comprensione, o può essere fluente con impoverimento semantico risultante in una severa anomia ed impoverimento della comprensione della singola parola.

La questione se tutti i pazienti con afasia progressiva alla fine sviluppino una demenza più generalizzata rimane controversa, ma c'è un piccolo dubbio che, in molti casi, il progressivo disordine di linguaggio sia precursore della demenza. Comunque, questa presentazione non è specifica di nessun disturbo : pazienti con diagnosi varie come il morbo di Pick, AD o Jacob Creutzfeldt si sono presentati con un' afasia progressiva.

Sebbene l' afasia raramente sia un tratto che presagisce l' AD, è comunemente presente nella fase conclamata della malattia. Il tipico pattern di deficit linguistico in AD riflette un impoverimento lessico-semantiche risultante in anomia e diminuita comprensione, ma con normale ripetizione, sintassi, e fonologia. In tre dei maggiori studi di presunta AD o AD confermata istologicamente, è da sottolineare che non si osservarono esempi di afasia non fluente, malgrado il fatto che un gran numero di pazienti era stato valutato e molti di essi fossero in uno stato di avanzata demenza. Le anomalie linguistiche osservate in tutti e tre gli studi erano prevalentemente di anomia, alcune esitazioni nel modo di parlare come naturale conseguenza della difficoltà nel trovare la parola e, con il progredire della malattia, un impoverimento della comprensione. Questi risultati stabiliscono che i gravi disturbi sintattici e fonologici che contraddistinguono l'afasia non fluente non sono chiaramente tipici dell'AD. Infine, Price et al. sostengono, "Al momento

PPA afasia progressiva primaria: descrizione del pattern che presenta.

Rapporto PPA e demenza, forse ne è un segno precursore.

L'Afasia è comunemente presente nella fase della malattia conclamata. Riguarda un impoverimento lessico-semantiche risultante in Anomia e diminuita comprensione.

Disturbi sintattici e fonologici tipici dell' Afasia non fluente, non sono tipici dell' AD.

il deficit linguistico dell'AD spesso prende la forma di una afasia fluente." Da questo stralcio di letteratura, si può vedere come sebbene l'esitazione linguistica causata dall'anomia sia un segno comune nell'AD, grossi deficit fonologici e sintattici sono raramente osservati.

La letteratura riporta 4 resoconti dettagliati di 3 casi confermati istologicamente di AD che si presentavano con afasia. Due dei tre casi presentavano afasia fluente progressiva. Il terzo riguardante una donna di 71 anni che presentava una sindrome afasica descritta come non fluente, in comune con gli altri casi; comunque, dati dettagliati neuropsicologici e linguistici non sono disponibili.

In questo articolo, riportiamo un caso di AD patologicamente confermato che presenta afasia. Dati neuropsicologici dettagliati si sono ottenuti in 12 mesi tra la presentazione e la morte. In contrasto con l'usuale impoverimento lessico-semantico che caratterizza l'afasia nell'AD, questo paziente presenta un'afasia non fluente; il termine non fluente qui denota il disfacimento della struttura linguistica fonologica e sintattica e non semplicemente la difficoltà nel trovare la parola con risultante ridotta lunghezza della frase (un tratto comune nei pazienti con demenza anomica).

Relazione di un caso

Un uomo di 66 anni destrimane si presenta con una storia di 5 anni di progressivamente esitante e povero strutturalmente modo di esprimersi. Dal primo incontro, il modo di esprimersi è divenuto maggiormente esitante, con molti errori fonologici fino al punto che produce solo parole poco fluenti. La comprensione, inizialmente in apparenza intatta, è in seguito peggiorata. E' anche divenuto severamente disgrafico; riferiva di conoscere bene l'ortografia nel periodo premorboso, al momento dell'incontro riesce a malapena a scrivere il proprio nome. La lettura era meno colpita e poteva ancora leggere i giornali sulle corse di cavalli.

Conservava l'abilità di svolgere le attività quotidiane: si vestiva e lavava appropriatamente e perpetuava i propri hobbies del pescare e dello scommettere sulle corse di cavalli. La memoria di eventi passati e recenti della propria vita sembrava essere preservata e non aveva difficoltà nel ricordare volti o percorsi, ma i test formali di memoria (si veda sotto) fornivano l'evidenza di un deficit sostanziale.

Il modo di esprimersi era non fluente con frequenti parafasie fonetiche ed omissioni sintattiche. C'erano frequenti esitazioni nella produzione verbale senza un aumento compensatorio nella lunghezza della frase. L'emissione verbale presentava una normale prosodia e un buon volume. Era severamente anomico e presentava difficoltà nella ripetizione di parole multisillabiche.

Era un fumatore e aveva una storia di ipertensione e collasso cardiaco, ma non aveva sofferto di alcun evento cerebrale acuto. Non aveva storia familiare di demenza. I risultati dell'esame neurologico erano normali. La scansione tomografica computerizzata del cervello mostrava un grado minor di atrofia corticale generalizzata. La Tc 99m rivelava un non definito difetto nella perfusione focale intracerebrale. La risonanza magnetica rivelava un grado moderato di atrofia celebrale con accentuazione nella regione perisilviana sinistra ma non atrofia lobare focale.(figura 1)

Il fluido cerebrospinale e gli esami del sangue di routine erano normali.

Nei seguenti 12 mesi, le sue condizioni peggiorarono; la comunicazione divenne maggiormente difficoltosa e iniziò a mostrare

Descrizione di cosa riporta la letteratura: sono 3 casi di AD con Afasia, 2 fluente progressiva, 1 non fluente.

Questo paziente presenta un' Afasia non fluente, con disfacimento della struttura linguistica fonologica e sintattica.

Descrizioni delle funzioni cognitive conservate e non:

- 1. la comprensione peggiora nel progredire della malattia.**
- 2. diviene disgrafico.**
- 3. la lettura è meno colpita**
- 4. conserva le abilità quotidiane.**
- 5. memoria con deficit**
- 6. si esprime in modo non fluente.**
- 7. severamente anomico**

Tc 99m: difetto perfusione focale intracerebrale.

Rm: moderata atrofia perisilviana sinistra.

Dopo 12 mesi:

- 1. comunicazione difficoltose**
- 2. anomalie comportamentali**

delle anomalie comportamentali, come la mancanza di riguardo nel vestiario e nelle abitudini igieniche. Mostrava

disorientamento ambientale e smise di frequentare il botteghino dell'allibratore. Dalle evidenze fornite dalla moglie e dalle nostre osservazioni generali, non vi era dubbio che in questo periodo egli mostrava un globale declino nelle abilità cognitive e pratiche con tutti i tratti di sindrome di demenza. Dodici mesi dopo il primo consulto, morì improvvisamente di infarto miocardico. Si ottenne il permesso per l'esame postmortem.

Metodi

Test Neuropsicologici

Una batteria di test neuropsicologici venne somministrata nella consultazione iniziale, e dopo 6 mesi. La performance del paziente venne confrontata con quella di 24 controlli normali simili per età ed educazione (età media 69.7, SD 7.8 anni).

Test di funzionamento intellettivo generale e di memoria

Le scale di valutazione somministrate comprendevano il Mini Mental State Examination, la scala di valutazione della demenza, la scala di valutazione clinica della demenza e la scala Wechsler. Le prestazioni di memoria vennero misurate utilizzando la scala Wechsler, il Recognition Memory Test e con la figura complessa di Rey.

Test Percettivi e Visuospaziali

I compiti percettivi e visuospaziali somministrati includevano la copia della Figura Complessa di Rey, il Giudizio di Benton per l'orientamento di linee, il test degli oggetti simili visti da punti di vista inusuali e alcuni subtest di Oggetti Visivi e la Batteria di Percezione Spaziale.

Abilità Fonologiche

I deficit fonologici del paziente verranno descritti distinguendo

- errori fonologici nell' eloquio spontaneo
- errori fonologici nel denominare gli oggetti
- performance nella ripetizione di un subtest della Action for Dysphasic Adults Comprehension Battery, in cui il soggetto ripete un totale di 80 lunghe e corte parole e non parole
- il compito di produzione di rima in cui si chiede al soggetto di produrre una parola che faccia rima con ognuna delle 24 parole monosillabiche presentate uditiivamente.

Comprensione Sintattica

La comprensione degli aspetti sintattici del linguaggio venne testata con la versione ridotta di 36 item del Token Test e da 80 item frase-figura simile Test for the reception of Grammar.

Competenza Semantica

Le abilità semantiche vennero testate usando la batteria di test sviluppata da Hodges et al. e precedentemente descritta in dettaglio.

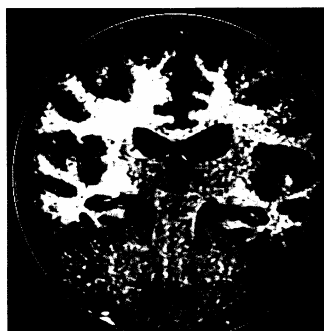


FIGURA 1 RM coronale: generale atrofia accentuata regione perisilviana.

Descrizione dei tests effettuati alla presentazione e dopo 6 mesi.

Funzionamento intellettivo e memoria

**MMSE
DRS
WECHSLER
RECOGNITION TEST
REY** MEMORY

Visuo-spaziali e percettivi

**REY
BENTON
PERCEZIONE SPAZIALE
OGGETTI SIMILI**

Abilità fonologiche

**ELOQUIO
DENOMINAZIONE
ADA Comprehension
RIMA**

Comprensione Sintattica

**TOKEN TEST
TROG**

Competenza Semantica

BATTERIA di HODGES
La batteria di test, tutti riguardanti 1 set di stimoli coerenti, fu disegnato per valutare input e output dalla rappresentazione centrale di conoscenza dello stesso

gruppo di item attraverso modalità sensoriali differenti. Contiene 48 items prese dal corpo di disegni di linee di Snodgrass e Vanderwart e consiste di 6 subtest fluenza categoriale, denominazione di disegni di linee, denominazione di descrizioni, domande di aspetti semantici, figure scelte a tre livelli di generalizzazione e parola-figura simile. Per verificare la competenza semantica non verbale, somministrarono 3 versioni pittoriche delle Piramidi e del test dell'albero di Palm che richiede ai soggetti di associare figure concettualmente relate.

Semantica non verbale
PIRAMIDI
ALBERO di PALM

Letture e Scrittura

L'abilità del nostro paziente di leggere venne investigata con

- un set di 252 parole monosillabiche e monofoniche costituite da 126 paia di parole regolari e irregolari simili per lunghezza, frequenza e per il fonema iniziale.
- una lista di 40 parole monosillabiche aventi in comune il pattern di spelling come "kead," "larp," e "fove."
- Lo spelling sia scritto che orale venne testato chiedendo al paziente di scrivere 36 parole composte da 18 paia di parole regolari e irregolari simili per frequenza, lunghezza e fonema iniziale.

Neuropatologia

Il paziente non viveva vicino a Cambridge, Inghilterra, quando morì, e il cervello non poté essere visionato al momento dell'autopsia. Venne bisezionato sagittalmente e la metà sinistra conservata in soluzione di formaldeide. La metà destra venne congelata a -20° ed entrambe la metà vennero spedite al Cambridge Brain Bank Laboratory per l'esame neuropatologico. Lo studio morfografico della metà congelata non fu possibile.

L'emisfero cerebrale sinistro fissato venne estesamente esaminato, incluse le aree corticali implicate nella funzione linguistica. Campioni vennero prelevati dal terzo posteriore del giro frontale inferiore Brodmann areas 44 e 45, la parte perisilviana del giro precentrale (BA 4 e 6) il terzo posteriore e mediano del giro temporale superiore e mediano (Bas 21 e 22), e i giri angolare (BA 39) e supramarginale (BA 40) del lobulo parietale inferiore. Campioni dalle aree non coinvolte nella funzione linguistica vennero prelevati dalla parte anteriore del giro frontale mediale (BA 10), dalla parte parasagittale del giro precentrale (BA 4), dal giro postcentrale (Bas 3,1,2,e 5), dal lobulo parietale superiore (BA 7) e dalla corteccia visiva primaria (BA 17) dall'ippocampo e dalla corteccia entorinale. I gangli della base, il diencefalo, il tronco cerebrale e la corteccia cerebellare vennero esaminate. Sezioni di paraffina si ottennero con hematoxylin-eosin e Congo red; preparazioni immunoistochimiche si ottennero con anticorpi monoclonali contro gli epitopi tau e A-peptide. Una valutazione della perdita neuronale, degli ammassi neurofibrillari e delle placche neuronali si fece in tutte le aree usando la guida Consortium to Establish a Register in Alzheimer's Disease.

Descrizione dell'esame neuropatologico postmortem.

RISULTATI

Neuropsicologia Giugno 1993

Sia alla prova del MMSE che alla Scala di Valutazione per l'Alzheimer il punteggio del

paziente rientrava nei valori per la demenza. Al Clinical Dementia Rating Scale il punteggio fu 2 alla prima valutazione. La memoria verbale uditiva a breve termine misurata dal digit span era notevolmente danneggiata, sebbene la produzione span di un paziente con un severo deficit di pronuncia può sottovalutare la capacità della memoria di lavoro. La stessa difficoltà di produzione complica l'interpretazione del povero punteggio ottenuto dal nostro paziente nella rievocazione immediata e differita di un paragrafo di memoria logica dalla scala di memoria Wechsler. Anche i test di memoria che non richiedono la produzione verbale, (test di memoria di riconoscimento e la ricostruzione della figura di Rey), danno performance severamente impoverite.

Le abilità basiche visuo-spaziali e percettive misurate con lettere frammentate e il subtest conteggio di punti di Oggetti Visivi e Percezione Spaziale performance del Giudizio di Orientamento di linea e nella similarità di oggetti.

I test linguistici registranti le abilità di ricezione sintattica (Token Test e Test di Reception of Grammar) rivelavano la presenza di un deficit severo. Alla batteria di memoria semantica, il paziente mostrava un drammatico deficit in tutti i compiti che richiedevano una risposta verbale (fluenza, denominazione e denominazione di descrizioni). Sebbene la fluenza letterale non sia il test primario per la competenza semantica, lo abbiamo incluso nella TABELLA 1 per contrasto con la fluenza categoriale;

MMSE e DRS.

MBT e RIEVOCAZIONE immediata e differita sono danneggiate, forse a causa della difficoltà di produzione.

Le abilità visuo-spaziali e percettive sono in parte preservate.

La memoria semantica ha un drammatico deficit in compiti che richiedono la produzione verbale.

TABELLA 1- Performance del paziente alla batteria dei tests neuropsicologici alla presentazione sei mesi più tardi				
Tipo di test	Test	Giugno-Agosto 1993	Dicembre 1993	Controlli(n=24)
		Medie (DS)		
Generale	MMSE(30)	8	7	29.2(1.0)
	DRS			
	Attenzione(37)	24	22	36.0(0.8)
	Inizio e perseverazione(37)	16	13	36.3(1.5)
	Spiegazione(6)	5	3	5.9(0.3)
	Concettualizzazione(39)	30	26	37.9(1.6)
	Memoria(25)	14	8	24.2(1.0)
	Punteggio totale(144)	89	72	140.5(2.4)
Memoria	Digit span in avanti	3	0	6.8(1.0)
	Memoria logica, immediata(47)	6	/	23.2(7.8)
	Memoria logica,differita(47)	3	/	17.0(6.8)
	Riconoscimento di parole(50)	26	/	47.3(2.8)
	Figura complessa di Rey	7	/	44.6(20.7)
Visuo-spaziale e percettivo	VOSP subtests			
	Lettere frammentate(20)	19	/	19.3(0.8)
	Conteggio di puntini(10)	10	/	9.9(0.2)
	Copia figura Rey(36)	7.5	1	34.0(3.0)
	Giudizio di Benton(30)	17	5	27.4(4.0)
	Oggetti simili(40)	30	23	37.3(3.1)
Comprensione sintattica	Token Test(36)	15	/	35.7(0.5)
	TROG(80)	60	45	78.8(1.8)
Abilità semantica	Fluenza categoriale(8 cat.)	18	11	113.7(20.9)
	Fluenza letterale(F, A, S)	0	0	44.6(10.2)

Denominazione(48)	18	22	43.6(2.3)
Denominazione di descizione(24)	13	11	22.5(1.4)
Parola-figura simile(48)	47	40	47.4(1.1)
Scelta di figura, livello			
1(48), 2(48), 3(72)			
Domande di tipo semantico(192)	157	154	178.0(5.1)
Piramidi e test di Palm(52)	42	36	51.2(1.4)
Lettura, scrittura e processi fonologici			
Lettura/lista superficiale			
Parole regolari(126)	109	65	125.2(2.7)
Parole irregolari(126)	79	45	123.6(3.1)
Lettura/non parole(40)	13	0	39.9(0.9)
Scrittura(36)	1	/	39.3(0.9)
Spelling orale(36)	1	/	35.3(0.9)
ADA batteria comprensione - ripetizione P/NP(80)	50	/	69 (8.0)
Produzione di rime(24)	1	/	23.6(1.0)

* Il punteggio massimo è dato tra parentesi. MMSE indica Mini Mental State Examination; DRS, Dementia Rating Scale; VOSP, Visual Object and Space Perception; TROG, Test for the Reception of Grammar; ADA, Action for Dysphasic Adult

il nostro paziente mostrava un impoverimento in entrambi i tipi di fluenza, ma mentre era in grado alla fine di produrre alcune risposte corrette per categoria, non generava alcuna parola appropriata alle istruzioni della lettera iniziale. Al test di denominazione di oggetti a 48 items dalla batteria semantica, faceva pochi errori semantici, sia con categorie superordinate (eg, peacock-"bird") o coordinate (eg, violin-"banjo," cooker-"fridge") e faceva alcuni errori nel rispondere; comunque, la maggior parte degli errori erano approssimazioni fonologiche.

La fluenza è impoverita per lettera e categoria.

La denominazione è buona, fa pochi errori semantici e alcune approssimazioni fonologiche.

TABELLA 2-Esempi delle risposte di denominazione

Avvicinamento al bersaglio		Avvicinamento a parola differente		
Figura	Risposta	Figura	Risposta	Parola inferita
Tortoise	Torkuhs	Lamp	Like	Light
Desk	Doks	Lobster	Swimp	Shrimp
Pig	Big	Aeroplane	Fryund	Flying
Ostrich	Ostrelz	Hen	Krockrul	Cockerel
Crocodile	Krockobile	Deer	Reinbor	Reindeer

Questi sono gli esempi, a sinistra, in cui sembra chiaro che il paziente intendeva dire il corretto nome della figura; nell'errore fonologico, a destra, inferiamo che tendeva a una differente parola target.

Da questa iniziale valutazione la sua performance era normale in 2 test di abilità semantica che non richiedevano la pronuncia verbale: parola-figura simile a livello 1 di selezione di figura. Nei rimanenti test semantici (eg, domande di carattere semantica, Piramidi e il test dell'Albero di Palm), il paziente era chiaramente al di sotto della prestazione normale; ciò nonostante, i suoi punteggi in tutti questi erano moderatamente piuttosto che drammaticamente difettosi, dalla comparazione con tests richiedenti la produzione verbale. La lettura della lista superficiale rivelava un vantaggio per le parole regolari sulle irregolari, ma una prestazione marcatamente anormale in entrambe le classi di parola; la maggior parte degli errori nella lettura, come nell'eloquio spontaneo e nella denominazione di oggetti, riguardava approssimazioni fonologiche. La sua notevolmente povera performance nella lettura di non parole implicava un difettoso processamento fonologico. Era virtualmente incapace fare la spelling di parola scritta o orale.

Tutti i compiti che richiedevano la produzione verbale rivelavano nel paziente delle severe difficoltà nella produzione della forma

La lettura ha leggero vantaggio per le parole regolari ma presentano approssimazioni fonologiche.

fonologicamente corretta delle parole. Per iniziare presentiamo un esempio di suo eloquio spontaneo, in una

conversazione con lo sperimentatore riguardante gli uccelli in giardino. Abbiamo cercato di trascrivere i suoi errori fonologici nel modo più chiaro possibile (senza usare l'Alfabeto Fonetico Internazionale). Gli errori sono indicati in carattere *italico* e, dove il contesto sembrava fornire una chiara evidenza della pronuncia intenzionale, la forma corretta della parola target è fornita tra parentesi seguente l'errore.

Paziente: In inverno, essi si allineano...mia moglie...la prima, MUH, uno di loro, mia moglie, GUH, nella neve, c'è ehm, TUH, FOO, cibo, c'è, per lei, per gli uccelli.

Esaminatore: Avevi un grande giardino?

Paziente: Sì, ma non lo faccio ora, ma...mia moglie ha...fatto molto bene. Ha fatto...un disegno nei suoi PLOWERS (FLOWERS)...e ha SAT (SET) alcuni semi per le...ehm...le...PUHTAYPUHS (POTATOES) e c'è stato vento fuori di questo WERTHE (WORLD)...Abbiamo, i MAYBERS (NEIGHBOURS)...e dicono..."adorabili".

In 2 test di abilità fonologica, diede un certo numero di risposte corrette nel test di ripetizione di singola parola e non parola, ma anche qui era chiaramente al di fuori del range di normalità. Era completamente incapace di produrre delle rime.

Dicembre 1993

Quando il paziente venne visto 6 mesi più tardi, si era verificato un globale deterioramento ed era completamente incapace di ripetere sia singole cifre che corte parole. Le abilità visuo-spaziali e percettive erano anch'esse marcatamente peggiorate. Ai tests di abilità linguistica, c'era un declino nella comprensione sia della struttura sintattica che delle singole parole. In contrasto, la denominazione rimaneva a un discreto livello e non vi era deterioramento nei livelli 1 e 2 del compito di scelta figura.

NEUROPATOLOGIA

Un grado moderato di atrofia era evidente nelle parti mediali degli emisferi cerebrali (FIGURA 2, sinistra). I vasi sanguigni del circolo di Willis e le sue branche erano normali. Le porzioni coronali mostravano un moderato assottigliamento della corteccia cerebrale nelle aree parasagittali, frontali e parietali con una proporzionale atrofia della materia bianca digitata. La corteccia perisilviana era anch'essa colpita ma la parte mediale delle strutture del lobo temporale erano risparmiate. (FIGURA 2, destra). Microscopicamente, le sezioni dell'isocorteccia cerebrale delle aree associate al linguaggio dell'emisfero sinistro contenevano estesi segni patologici dell'AD. Una moderata perdita di corpi delle cellule neuronali e una moderata gliosi astrocitale era associata a frequenti ammassi neurofibrillari interneuroni, placche neuritiche ed estesi filamenti di neuropile (FIGURE 3 a sinistra e destra). I segni patologici dell'AD erano ugualmente severi nelle aree Bas 44 e 45, la parte perisilviana dei giri precentrale Bas 4 e 6 e postcentrale Bas 3, 1, 2, e 5, il terzo mediale e posteriore del giro temporale superiore e mediale (area di Wernike) e il giro supramarginale (Ba 40) del lobulo parietale inferiore. Avevano una maggiore densità di ammassi neurofibrillari, ma non placche neuritiche, nel giro angolare (BA 39) TABELLA 3.

Tutti i compiti di produzione verbale rilevano severe difficoltà fonologiche.

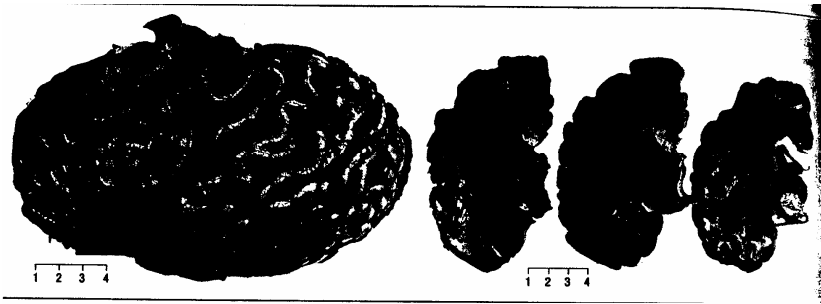
6 mesi più tardi peggiora:

- **incapace di ripetere singole cifre o corte parole.**
- **abilità visuo-percettive e spaziali deteriorate.**
- **declino comprensione.**
- **denominazione discreta**

Risultano evidenti:

- **perdita di cellule neuronali**
- **moderata gliosi astrocitale**
- **ammassi neurofibrillari**
- **placche neuritiche**
- **filamenti di neuropile**
- **atrofia corticale**
- **assottigliamento corteccia**
- **perdita cellule piramidali nell'ippocampo e nella corteccia entorinale**

FIGURA 2



Sinistra, aspetto suporelaterale dell'emisfero cerebrale sinistro mostra una moderata atrofia nella circonvoluzione del giro parasagittale. A destra, porzione coronale dell'emisfero cerebrale sinistro al livello diencefalico mostra atrofia corticale presilviana e atrofia della materia bianca parasagittale.

BA 40	17
BAs 44 e 45	17

FIGURA 3

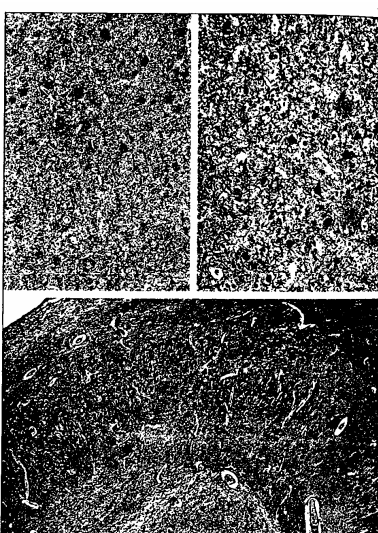
In alto a sinistra, sezione dell'isocorteccia temporale in paraffina con anticorpi monoclonali contro la proteina tau mostra placche neuritiche e numerosi ammassi neurofibrillari. In alto a destra sezione temporale dell'isocorteccia con anticorpi monoclonali contro la proteina tau, che mostrano neuropile. Sotto, l'ippocampo mostra una povertà dei segni patologici dell'AD nella regione CA1.

La presenza di simili cambiamenti, sebbene non così estesi, nella corteccia visiva striata confermava che l'avanzamento dell'AD era consistente al momento della morte (stadio 5 di Braak e Braak). Non c'era evidenza di ischemie focali o diffuse nell'emisfero cerebrale.

La perdita di alcune cellule nervose fu notata nella regione CA1 delle cellule nervose piramidali dell'ippocampo e nella corteccia entorinale. La degenerazione neurofibrillare e le placche neuritiche erano presenti in queste aree ma, in contrasto con la isocorteccia cerebrale, erano cambiamenti moderati. FIGURA 3.

TABELLA 3: Principali ammassi neurofibrillari e placche neuritiche nella Neocorteccia Basale.

Brodmann Areas	Ammassi Neurofibrillari	Placche Neuritiche
BA 4	15	6
BA 6	12	6
BA 10	18	5
BAs 21 e 22	17	7
BA 39	29	4



La relativa povertà dell'ippocampo era chiaramente atipica. I gangli basali e le strutture diencefaliche erano normali, eccetto per occasionali ammassi neurofibrillari nel talamo mediale. Una sottile riduzione dei neuroni pigmentati nella substantia nigra e una più

rilevante perdita di cellule neuronali nel locus ceruleo erano associati ad occasionali ammassi fibrillari, ma i corpi di Lewy erano assenti. Le arterie penetranti dai gangli basali e nel tronco cerebrale non erano affette da arteriosclerosi e non c'era evidenza di danni ischemici.

COMMENTO

I dati presentati confermano che occasionalmente l'AD si può presentare con la sindrome afasica. Per di più, contrariamente ai pattern solitamente osservati, questa potrebbe essere una forma di afasia in cui predominano deficit fonologici e sintattici.

E' discutibile se la diagnosi di PPA sia appropriata in questo caso. In accordo con i criteri PPA proposti da Mesulam e Weintraub, i pazienti si potrebbero presentare con

- un progressivo disordine di linguaggio che duri più di 2 anni
- la preservazione delle abilità quotidiane
- un relativo impoverimento delle abilità cognitive non verbali

Il nostro paziente soddisfaceva i primi 2 criteri, ma chiaramente aveva dei deficit cognitivi più generalizzati quando testati formalmente. Con questi criteri in mente, è corretto rivedere i 4 precedenti casi di AD presentatisi con afasia.

Il paziente descritto da Pogacar e Williams presentava difficoltà nel trovare la parola. L'eloquio spontaneo e la scrittura erano conseguentemente deteriorati e apparvero difficoltà nel vestirsi. Così alla presentazione, il loro paziente aveva difficoltà nell'abbottonarsi gli abiti e copiava in modo povero complesse figure geometriche. Quando venne visto 16 mesi dopo la comparsa dei sintomi, mostrava un'afasia fluente. Erano impoverite la lettura, la scrittura e la capacità di calcolo e c'era confusione tra destra e sinistra. La valutazione neuropsicologica formale confermò deficit mnemonici, visuo-spaziali e percettivi. Così sebbene questo paziente presentava un impoverimento linguistico, c'era evidenza di deficit cognitivo globale anche nel profilo iniziale. L'esame postmortem, ottenuto dopo 6 anni dalla presentazione, mostrava diffusi segni patologici tempoparietali di AD.

Il secondo paziente descritto da Kempler et al. e Benson e Zaias si presentava con una sindrome di afasia fluente. L'esame formale del linguaggio dimostrava una significativa anomia, ma una relativa preservazione della comprensione e minimi disturbi di lettura e scrittura. A quel tempo, aveva un'impoverita attenzione e capacità di ragionamento, valutato dal disegno con blocchi e dalla discriminazione di ritmi. In contrasto, la memoria per materiale verbale e non verbale, era essenzialmente normale, come nei compiti sensori-percettivi e di funzionalità motoria. L'esame cerebrale 2 anni dopo la presentazione (7 dopo l'insorgenza dei sintomi) era macroscopicamente normale, ma la ricerca microscopica rivelò segni diffusi di AD attraverso la corteccia. L'unico caso precedentemente confermato istologicamente di AD che si presentava con afasia non fluente venne riportato da Green et al. come parte di una serie di 8 pazienti. Questo paziente sviluppò un eloquio rallentato e stentato.

E' opportuno affiancare alla diagnosi di AD quella di PPA?

Criteri necessari:

- **progressivo disordine del linguaggio che duri 2 anni**
- **preservazione abilità quotidiane**
- **impoverimento abilità cognitive non verbali**

Revisione casi in letteratura:

- **Pogacar e Williams**
- **Kempler e Benson**
- **Green AD e Afasia non f.**

Sono colpiti anche il Locus Ceruleo e la Substantia Nigra.

Quando venne valutato 3 anni dopo l'insorgenza dei sintomi, il linguaggio era impoverito: parlava lentamente, esitante e monotono con parafasie verbali. Sebbene la memoria fosse normale, si notò che la copia di figure geometriche era povera. Improvvisamente morì 2 mesi dopo l'esame lasciando da valutare l'informazione concernente la distribuzione dei segni patologici dell'AD. Alla presentazione focale, c'era l'evidenza microscopica di placche neuritiche attraverso il subiculum, la corteccia entorinale e la neocorteccia. Ammassi vennero trovati anche nell'ippocampo, subiculum, corteccia entorinale e in tutte le aree neocorticali.

Il nostro caso era simile a quello di Green et al. non solo perché presentava afasia non fluente ma anche perché la prematura morte consentì di ottenere i dati istologici relativamente presto nella malattia. Come il paziente di Green, sebbene il deficit appariva essere clinicamente e neuropsicologicamente circoscritto, cambiamenti microscopici erano diffusi attraverso la corteccia anche nel nostro paziente. La povertà della demenza nell'ippocampo è in accordo con la relativa conservazione della funzione mnemonica del nostro paziente.

E' chiaro da questo stralcio di letteratura che sebbene i pazienti con AD possano presentare afasia, altri deficit non linguistici sono spesso probabilmente presenti ad uno stadio molto precoce. In contrasto la pura PPA è usualmente secondaria a forme di patologia non-AD.

In aggiunta alla comparazione appena fornita con i casi precedenti di AD che presentavano prominenti deficit di linguaggio, è corretto comparare l'afasia del nostro paziente con l'usuale profilo di impoverimento di linguaggio così come emerge in molti casi conclamati di AD. L'eloquio spontaneo nell'AD è solitamente ben articolato e fluente, con la preservazione della struttura sintattica, fino allo stadio finale della malattia. La difficoltà nel trovare la parola, la scarsità di parole contenute, circonvoluzioni e occasionali errori parafasici semantici sono costantemente osservati. Un gruppo di studi ha trovato che il processamento sintattico e fonologico è preservato fino all'ultimo stadio della malattia. Infine, nello studio di Price su 20 pazienti di AD confermati dall'autopsia, l'afasia non fluente non fu apparentemente osservata in nessun caso, nemmeno nello stadio avanzato della malattia. La denominazione viene impoverita consistentemente nell'AD; predominano errori di denominazione semantica e con la progressione della malattia compaiono errori basati visivamente, ma le parafasi fonologiche sono rare. La comprensione, come valutata dai compiti di parola-figura simile, può essere intatta nello stadio iniziale della malattia, ma tipicamente emergono deficit nella comprensione della singola parola con il progredire dell'AD. La lettura è spesso riportata come conservata nell'AD. Patterson et al. confermarono questo risultato per parole comuni con spelling regolare al suono corrispondente, ma trovarono un impoverimento sproporzionato nella lettura di parole a bassa frequenza con uno spelling irregolare alla parola corrispondente e anche un deficit nella lettura di non parole.

L'evidenza di un impoverimento fonologico nel nostro paziente venne dal ritrovamento di frequenti parafasie fonetiche sia nell'eloquio spontaneo e nel compito di denominazione di oggetti, così come un severo disturbo nella produzione di rime, nella ripetizione di parole e non parole, nella lettura sia di parole regolari che irregolari.

La relativa conservazione della funzione mnemonica è in accordo con la conservazione dell'ippocampo.

Nell'Alzheimer tipico:

- **l'ELOQUIO spontaneo è fluente e articolato**
- **DENOMINAZIONE è impoverita, SEMANTICI o basati visivamente**
- **COMPRESIONE tende a degenerare**
- **LETTURA spesso conservata, difficoltà nelle parole a bassa frequenza con spelling irregolare o nella lettura di non parole.**

Il nostro paziente mostrava un evidente impoverimento FONOLOGICO.

In conclusione, sebbene la maggior parte dei pazienti con AD si presenta con un impoverimento della memoria,

si registra sempre più che disfunzioni cognitive non mnestiche possono occasionalmente essere predominanti nella fase iniziale della malattia. E' stato presentato un AD istologicamente confermato con sindromi focali così varie come la sindrome di Balint, agnosia visiva o progressive emiparesi e agnosia per la mano. Il paziente descritto dimostrava che quando l'AD presenta afasia, questa potrebbe essere fluente o più raramente non fluente.

Questo caso dimostra che non sempre l'AD si presenta con un deficit mnestico ma anche con sindromi focali che vanno a colpire altre funzioni cognitive, tra cui anche il linguaggio. Avremo quindi AFASIE FLUENTI o più raramente NON FLUENTI.

•

