

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999 ; 66 : 238-243 (February)

Conferenza su un caso di clinica patologica

Afasia progressiva con demenza rapidamente progressiva in una donna di 49 anni

John D W Greene, John R Hodges,
James Ironside, Charles P Warlow

Department of Clinical Neurosciences, University of Edinburgh, Neuropathology Laboratory, Department of Pathology, Western General Hospital, Edinburgh, University of Cambridge Neurology Unit, Addenbrooke's Hospital and Cognitive Sciences Unit, 15 Chaucer Road, Cambridge

► Presentazione del caso

Questa donna di 49 anni fu mandata al Dipartimento di Neurologia nel Novembre 1994. Da circa 18 mesi presentava poca memoria e difficoltà di linguaggio. Manifestava un' incapacità nel ricordare i nomi degli oggetti di comune uso domestico. Inoltre si lamentava di non ricordare i nomi della gente, e metteva in evidenza che il suo linguaggio era più titubante, caratterizzato da balbettio. Non era in grado di decidere che cosa scegliere dai menù del ristorante, era diventata sempre più confusa quando le veniva presentata una nuova informazione o dei nuovi compiti, e a volte diveniva agitata, irrequieta, e instabile. Era divenuta più labile a livello emotivo, mettendosi a piangere ad ogni minimo turbamento. Non presentava altri sintomi. Recentemente quale consisteva nel riequilibrare il era stata diagnosticata ipertensione arteriosa, stava prendendo un farmaco

La prima visita neurologica nel novembre 1994 mostra la comparsa dei disturbi di memoria e di linguaggio

Evidenza di un cambiamento affettivo-comportamentale

Anamnesi delle abitudini di vita della paziente

anti-ipertensivo e stava facendo una terapia per i sintomi della menopausa, la quale consisteva nel riequilibrare il livello di ormoni. Non c'era una storia familiare di patologia neurologica. Gestiva il proprio lavoro come fotografa. Era una non fumatrice e bevevo circa 2 unità di alcool al giorno.

All'esame obiettivo non c'erano anomalie cardiovascolari. La pressione sanguigna era 180/100. Nell'esaminare le funzioni corticali più superiori, il suo linguaggio era piuttosto sconnesso ed esitante, con difficoltà nel trovare le parole. Alla prova di digit span dove le veniva richiesto di contare all'indietro togliendo di volta in volta sette numeri, dava una bassa prestazione e non era capace di ricordare il nome del primo ministro. Inoltre aveva una scarsa conoscenza dei fatti attuali, e non era in grado di interpretare appropriatamente i proverbi. L'esame dei nervi cranici era normale, non c'erano i riflessi primitivi, e il resto dell'esame neurologico era normale.

Le indagini iniziali furono portate avanti. I successivi esami del sangue furono normali: buoni i valori dell' emocromo, la velocità di sedimentazione degli eritrociti, B12, folati, urea ed elettroliti, glucosio, la funzionalità epatica, la funzionalità tiroidea, i lipidi, le immunoglobuline del siero, il test di laboratorio per la ricerca di malattie veneree (o test V.D.R.L, o test per la sifilide) e il rame. La TAC e la RM fatte al cervello erano normali, come la radiografia toracica. Un' indagine delle funzioni metaboliche cerebrali tramite SPECT (fig. 1) rilevò un' evidente ipoperfusione nelle regioni temporali e parietali di sinistra, e nelle regioni parietali posteriori di destra.

L' elettroencefalografia mostrò ritmo delta prevalente nell'emisfero sinistro, specialmente sulle aree temporali, con una sovrapposta attività del ritmo theta osservata sull'emisfero sinistro. L' esame del liquido cefalo rachidiano (CSF) mostrò una biochimica normale, batteriologia normale, un normale numero di cellule bianche (leucociti), una normale citologia, e non c'erano bande oligoclonali.

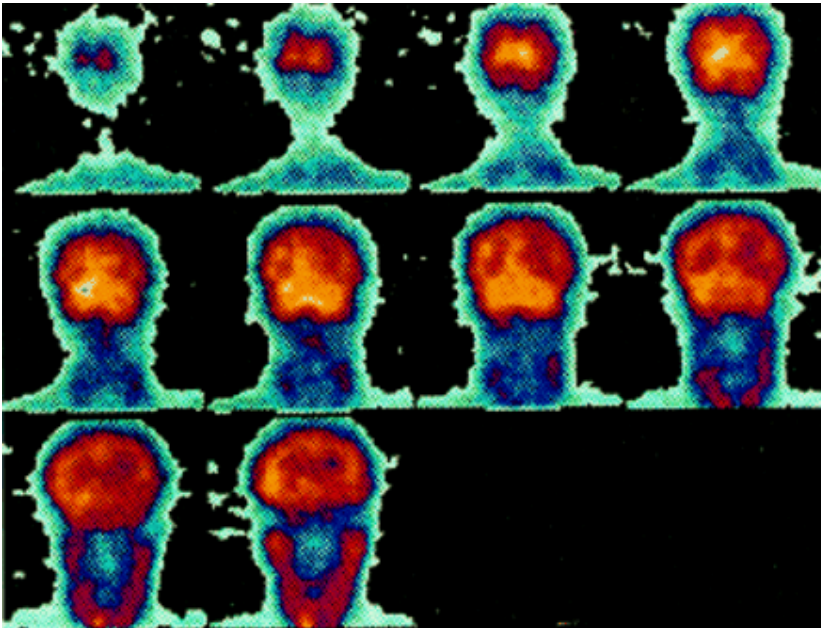


Figura 1 Esame della perfusione cerebrale tramite SPECT (sezioni assiali) mostrandone un flusso ridotto nelle regioni temporali e parietali di sinistra, e nelle regioni parietali di destra.

L'esame neuropsicologico nell' Aprile 1995 mostrò delle difficoltà con tutti gli aspetti del linguaggio, inclusa la comprensione, ripetizione, espressione, denominazione, scrittura, ed aveva una grande difficoltà con il calcolo. Inoltre mostrava difficoltà di concentrazione e nel seguire il filo del discorso, nella memorizzazione di nuovo materiale (verbale e non verbale), nelle abilità visuo-spaziali, e negli aspetti della funzione esecutiva includenti l'astrazione e la pianificazione. Il suo comportamento generale era simpatico e gentile, e rimaneva vigile.

Fu diagnosticata la malattia di Alzheimer. Fu riesaminata nella clinica nel Maggio 1995. Continuò a peggiorare, e si osservò che aveva una disfasia espressiva ben evidente. Insieme alla sua famiglia richiese un secondo consulto. Il secondo consulente neurologo confermò la diagnosi. All' esame trovò un' evidente disfasia espressiva e ricettiva con disgrafia. C'era qualche segno di aprassia. Non c'erano segni focali, e non c'erano riflessi primitivi. Anche il secondo neurologo fece una diagnosi clinica di malattia di Alzheimer. Nel Luglio del 1995 fu mandata ai servizi psichiatrici. In aggiunta alle difficoltà di memoria e di linguaggio, lamentava difficoltà con la vista e perdita di peso. Le sue capacità funzionali continuavano a declinare, e non era più in grado di cucinare e fare la spesa. Fu riesaminata nel Novembre 1995 e si osservò che il suo declino cognitivo e funzionale procedeva

Deficit riscontrati nell'esame neuropsicologico dell'Aprile 1995

Diagnosi di malattia di Alzheimer; continuo e progressivo declino cognitivo e funzionale

inesorabilmente. L'agitazione motoria e l'irrequietezza erano i sintomi più importanti. Nel complesso fu diagnosticata come affetta da demenza primitiva e le fu prescritta una cura a lungo termine. Nel Marzo 1996 sviluppo convulsioni tonico-cloniche e si diede inizio all'uso della carbamazepina. Continuò a deteriorare, e morì il 25 Marzo 1997.

Morte dopo due anni e mezzo dal suo primo invio

► Discussione

Professore: J R Hodges

STORIA

Questa paziente di 49 anni sviluppò una demenza progressiva con decorso abbastanza rapido. Questa è un'età difficile a livello diagnostico, poiché questa donna sta sulla linea che separa le malattie che causano demenza in giovani adulti, da quelle che causano demenza in età avanzata. Aveva avuto per 18 mesi difficoltà nel trovare i nomi accompagnata da esitazione nel linguaggio. Così noi ci stiamo occupando di una pura afasia progressiva, o questi sono segni di altri deficits cognitivi indicativi di una patologia dell'emisfero di sinistra o di destra? Non è sempre facile rispondere a questo quesito. Nella presentazione del caso ci sono dei suggerimenti; la paziente non presentava un deficit linguistico puro, e aveva inoltre difficoltà nel prendere decisioni, si turbava facilmente, mostrava agitazione, irrequietezza, e labilità a livello emotivo. Sarebbe stato utile conoscere se c'erano variazioni o qualche accenno di una componente delirante presente nella sua malattia. La sua storia era irrilevante ad eccezione dell'ipertensione. La mancanza di una storia familiare è molto importante; nella diagnosi di demenza precoce questo deve essere considerato con particolare importanza. Non è appropriato solo chiedere se c'è stata una storia familiare di demenza, ma è necessario determinare l'età in cui i genitori sono morti e idealmente ottenere dettagli sui fratelli/sorelle, zie e zii. Abbastanza spesso viene scoperta una storia familiare di un disordine neurodegenerativo. L'assenza di una storia di familiarità non dà supporto alla demenza di Alzheimer e frontotemporale sebbene solo metà dei casi ad insorgenza precoce siano familiari.

Prodromi

Caratteristiche della sintomatologia della paziente

Importanza dell'accertamento di presenza o assenza di una storia di familiarità nella diagnosi di demenza precoce

ESAME

L'esame generale non diede risultati rilevanti e non c'erano segni neurologici importanti. All'esame cognitivo il suo linguaggio fu

descritto come sconnesso e titubante con difficoltà nel trovare le parole. Sulla base dei dati clinici classificherei questo caso come non fluente. Se un paziente ha un certo grado di disfasia diventa molto difficile fare delle osservazioni sulla memoria verbale o sull'abilità intellettiva generale.

INDAGINI

Gli esami ematologici di routine erano normali. Io, per prassi, controllerei gli auto-anticorpi tiroidei in un caso di questo genere, aspettandomi un' encefalopatia di Hashimoto. Passando alle tecniche di neuroimmagine, quando fu fatta la RM lei era significativamente danneggiata a livello cognitivo, non solo con afasia ma con l'evidenza di una più generale demenza, tuttavia la RM era straordinariamente normale. Avrei preferito delle sezioni coronali, dal momento che queste visualizzano bene l' ippocampo e i lobi temporali inferiori, e sono di particolare uso nella ricerca di atrofia lobare focale, ma queste non sono state fornite. La perfusione cerebrale tramite SPECT fu , ciò nonostante, gravemente anormale, con una sorprendente ipoperfusione nell' emisfero sinistro, e cambiamenti meno evidenti nella regione parietale di destra. L' immagine si riduce quindi alla diagnosi differenziale nelle condizioni nelle quali il cervello appare normale a livello strutturale, ma in cui la patologia viene messa in evidenza dalla grave ipoperfusione. L'esame del fluido cerebrospinale (CSF) era normale, essendo la mancanza di bande oligoclonali importante quando facciamo una diagnosi differenziale. L' EEG era anormale sull'emisfero sinistro, ma questo è non specifico.

Tornando alla neuropsicologia, la paziente aveva una afasia globale con deficits nel dare un nome alle cose, nella ripetizione, nella comprensione, nella lettura e nella scrittura—la quale è una manifestazione non specifica. E' stato detto che la capacità di concentrazione era scarsa. Non darei molto peso alla memoria verbale, data l' afasia esistente. Sto realmente cercando dei segni del fatto che il danno cognitivo è più diffuso di quanto sembra: questa signora aveva compromessa la memoria non verbale (sostenuta dall'ippocampo di destra) e le abilità visuo-spaziali (indicative di un deficit parietale, probabilmente bilaterale). Il livello di vigilanza rimaneva buono.

chiara afasia non-fluente

RM normale

SPECT anormale

Esame del liquor normale

EEG anormale

Evidenza all'esame neuropsicologico di deficit: del linguaggio, della lettura, della scrittura, della memoria non-verbale e delle abilità visuo-spaziali

DISCUSSIONE

La paziente peggiorò nella sua malattia con spaventosa rapidità. Nei 6 mesi tra l'inizio della sintomatologia e l'esame neuropsicologico c'era stato un deterioramento, e presentava un' afasia globale. Fu fatta la diagnosi di malattia di Alzheimer. Due mesi dopo, fu visitata da uno psichiatra. La natura del suo danno visivo potrebbe essere critica. Era un problema alla retina (forse in rapporto alla vasculite), un' agnosia visiva (indicativa di una patologia cerebrale), o un difetto del campo visivo? Sintomi visivi centrali sono comuni nella malattia di Jakob-Creutzfeldt. Un'altra questione interessante è la perdita di peso. Le demenze che progrediscono in maniera molto rapida, sono accompagnate dalla perdita di peso. Comunque, manifestazioni che hanno effetto di tipo sistemico si riscontrano anche nella malattia di Jakob-Creutzfeldt. Dobbiamo anche prendere in considerazione le malattie che hanno effetto su tutto l'organismo, in particolare i disturbi neoplastici ed endocrini.

Ritornando alla durata della malattia, i prodromi erano di 18 mesi. Un anno dopo essere stata vista per la prima volta nella clinica, ci fu detto che lei non era più in grado di cucinare o fare la spesa, e che era agitata ed irrequieta in maniera evidente. Nel giro di 12 mesi, era passata dall'essere in grado di raccontare la propria incapacità di ordinare del cibo in un ristorante alla prescrizione di una cura a lungo termine. Sedici mesi dopo la sua presentazione, ci venne detto che aveva avuto degli attacchi epilettici. Qualunque forma di demenza può causare attacchi epilettici. Morì 28 mesi dopo la sua presentazione.

► Riassunto della presentazione

Le caratteristiche cruciali sono queste. Aveva solo 49 anni. Non c'era una storia di familiarità. Sviluppò una sindrome disfasica progressiva 18 mesi prima della presentazione. Quando fu visitata, mostrò labilità emotiva ed agitazione. Alle tecniche di neuroimmagine del cervello, c'era una dissociazione tra una normale RM e una SPECT anormale. Sviluppò un globale deterioramento cognitivo nel giro di 6 mesi e mostrò un rapido decorso con gli attacchi epilettici, e morì 2 anni e mezzo dopo i suoi primi sintomi. Prima di passare alla diagnosi differenziale, gradirei spendere alcune parole sull'afasia progressiva.

Nonostante l'iniziale diagnosi di malattia di Alzheimer vi è l'ipotesi della malattia di Jakob-Creutzfeldt

Peggioramento rapido e progressivo della paziente

Breve sintesi della storia della paziente

AFASIA PROGRESSIVA

Questa fu descritta per la prima volta da Pick alla fine del diciannovesimo secolo. Molta gente associa il suo nome alla demenza frontale, ma lui fu principalmente interessato al linguaggio e alle manifestazioni focali della malattia degenerativa. I suoi pazienti con afasia progressiva sembravano aver perso il significato delle parole, e mostravano una sorprendente atrofia al lobo temporale sinistro. Il suo lavoro è stato in gran parte dimenticato, e la malattia di Pick è divenuta sinonimo, in maniera errata, di demenza frontale. Nel 1982, Mesulam ridiede vita al concetto di afasia lentamente progressiva senza demenza¹. Questi pazienti erano stati afasici per 6-10 anni, erano ancora in grado di provvedere a sé stessi. Da allora, più di 100 casi sono stati segnalati. I criteri diagnostici sono i seguenti: progressivo declino del linguaggio per più di 2 anni con ancora normali attività di vita quotidiana, ed evidenza neuropsicologica di una pura sindrome afasica. Ci sono 2 sottogruppi. Uno è l'afasia progressiva non-fluente. Il linguaggio è frammentario, con parafasie fonologiche e disordini di sintassi. Tende ad essere lentamente progressiva. L'altra forma è l'afasia progressiva fluente, chiamata demenza semantica. In questo disturbo la struttura fonologica e sintattica del linguaggio rimane normale, ma i pazienti sono profondamente anomici e mostrano molti errori semantici. Questa può svilupparsi nell'arco di parecchi anni^{2 3}.

La patologia dell'afasia progressiva è varia. Mesulam nei suoi casi ha trovato una patologia che non è né la malattia di Alzheimer, né quella di Pick. C'è spesso spongiosi, ma di solito non ci sono marker specifici della patologia di Alzheimer o di Pick. Dal momento che più casi sono stati segnalati, l'istologia è stata varia. Nella malattia di Alzheimer, c'è iniziale perdita di memoria episodica, con disturbi del linguaggio che si presentano più tardi. Ci sono, comunque 4 casi di afasia lentamente progressiva dove l'istologia ha confermato la malattia di Alzheimer. Questa può essere fluente^{4 5} o non fluente^{6 7}. Quando la malattia di Alzheimer si presenta con afasia fluente, ci sono di solito chiari cambiamenti strutturali nella RM. Inoltre, nel presente caso, l'avanzamento è molto più rapido do quanto avviene nella malattia di Alzheimer. L'afasia progressiva può essere anche causata dalla malattia di Pick^{8 9 10 11}. Ci sono stati anche 2 casi riportati in cui l'afasia progressiva fu dovuta alla malattia di Jakob-Creutzfeldt^{12 13}.

Afasia progressiva descritta da Pick

Afasia lentamente progressiva senza demenza descritta da Mesulan

Distinzione tra afasia progressiva non-fluente e fluente

Patologia dell'afasia progressiva

Malattie degenerative che possono dare origine ad afasia lentamente progressiva

CAUSE DI UNA DEMENZA RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

Quali malattie possono presentarsi con afasia ed ancora causare una demenza rapidamente progressiva? La malattia di Jakob-Creutzfeldt è un'eventualità probabile. Parlando per prima della sporadica o vecchia variante della malattia di Jakob-Creutzfeldt, Brown et al¹⁴ osservarono che l'età media di insorgenza è 60 anni, i pazienti più giovani erano quarantenni. La durata media della malattia è dai 4 ai 6 mesi, sebbene alcune persone vivano più a lungo. Brown et al. hanno inoltre presentato una relazione sulla malattia di Jakob-Creutzfeldt così chiamata di lunga durata¹⁵. Questi pazienti tendevano ad essere più giovani, ad avere degli EEG meno caratteristici, ad avere meno contrazioni miocloniche, e ad avere meno trasmissibilità rispetto alla tipica malattia di Jakob-Creutzfeldt. L'istologia mostrava cambiamenti spongiformi, non dissimili da quelli descritti come cambiamenti spongiformi nell'afasia focale (vedi sopra) . I disturbi visivi centrali sono comuni anche nella malattia di Jakob-Creutzfeldt, causati da un'implicazione corticale occipitale, che non si trova comunemente nella malattia di Alzheimer. Se un paziente è demente in maniera grave, e la RM è normale, questo spesso mi fa pensare alla malattia di Jakob-Creutzfeldt. In questa malattia io ho meno esperienza per quanto riguarda la SPECT. E' apparentemente molto anormale nella nuova variante della malattia di Jakob-Creutzfeldt¹⁶, e nella vecchia variante della malattia può causare una discrepanza tra RM e SPECT, come in questa paziente. Passando alla nuova variante della malattia di Jakob-Creutzfeldt, fino ad oggi tutti i casi sono stati più giovani di 45 anni, e molti avevano un'età intorno ai 20 anni. Essi tendono a presentarsi con sintomi psichiatrici¹⁷ o sensoriali. Inoltre presentano atassia (problemi di coordinazione motoria), con movimenti involontari¹⁸, ed alcuni presentano RM anormali.

Ci sono chiaramente altri disturbi che causano demenza rapidamente progressiva, ma io ne sto escludendo molti sulla base di una normale RM, sulla base dell'esame del liquido cefalo rachidiano (CSF) e sulla mancanza di segni focali. Ci sono peculiari malattie encefalitiche croniche, come l'encefalite di Rassmussen e la sindrome di Landau-Kleffner, le quali sono per la maggior parte malattie dell'infanzia e dell'adolescenza, sebbene possano presentarsi anche in età più avanzata. Si poteva pensare anche alla vasculite cerebrale, che è spesso oggetto di discussione nelle conferenze di clinica patologica, ma dato che in questo caso non ci sono ictus o episodi infartuali, e la

**Sporadica, o vecchia variante
Della malattia di Jakob-Creutzfeldt descritta da Brown et al.**

Malattia di Jakob-Creutzfeldt di lunga durata descritta da Brown et al.

Nuova variante della malattia di Jakob-Creutzfeldt

Altre cause di demenza rapidamente progressiva

RM era normale, senza bande oligoclonali nel liquido cerebro spinale, questa diagnosi la escluderei.

Inoltre io ho preso in considerazione l'encefalopatia di Hashimoto. Tende a colpire donne di giovane e di mezza età. Di solito inizia improvvisamente, e tipicamente causa una malattia encefalopatica. Ci possono essere segni focali, e le cefalee sono frequenti. L'esame del liquido cerebro spinale è di solito anormale. La funzione tiroidea può essere normale, così è d'obbligo verificare la presenza degli autoanticorpi tiroidei. La velocità della progressione della malattia in questa paziente va di gran lunga contro una diagnosi di questo tipo.

La malattia di Whipple è una possibilità, specialmente se consideriamo il calo ponderale. Questi pazienti tendono inoltre ad essere encefalopatici. Disturbi nel movimento, includenti mioclonia oculomasticatoria, e sintomi di derivazione tronco-encefalica sono descritti in questa malattia.

In una demenza rapidamente progressiva devono essere presi in considerazione i tumori (neoplasie cerebrali). Si possono trovare in un paziente con una neurologia che non presenta segni focali e una RM inizialmente normale; in pochi mesi il ripetere una tecnica di neuroimmagine può mostrare un glioma infiltrativo multifocale. Non penso che questa paziente possa aver sviluppato segni focali senza che i medici se ne fossero accorti. L'encefalite limbica paraneoplastica tende a manifestarsi in maniera acuta, con una sindrome amnesia grave. L'esame del liquor (CSF) tende a dare risultati normali e sono stati riportati dei cambiamenti nella RM. Ci sono anche resoconti di demenze e di malattie encefalitiche che sono sindromi paraneoplastiche; ma il tutto non è ben definito.

La malattia di Alzheimer può occasionalmente causare una demenza rapidamente progressiva. Ad Oxford, quando è iniziata l'indagine sulla malattia di Jakob-Creutzfeldt, la malattia di Alzheimer veniva al secondo posto come diagnosi dopo la malattia di Jakob-Creutzfeldt. Può causare miocloni ed attacchi epilettici, e può presentarsi con segni focali. Nei casi presenili, uno su tre ha una storia positiva di familiarità. Più precoce è l'insorgenza, più probabile è la familiarità. Può presentarsi con afasia, che è uno scarso segno prognostico. Mi aspetterei una RM anormale, e il decorso del presente caso è al di fuori della nostra esperienza di centinaia di casi di Alzheimer.

Encefalopatia di Hashimoto

Malattia di Whipple

Neoplasie cerebrali (tumori)

Encefalite limbica paraneoplastica

Malattia di Alzheimer

La malattia corticale con i corpi di Lewy (DLB) può essere scambiata con la malattia di Jakob-Creutzfeldt a causa della sua rapida progressione. Comunque, i pazienti tendono ad essere più vecchi, sono parkinsoniani, e mostrano fluttuazioni nel decorso. Questa è una diagnosi improbabile con questa paziente.

Malattia corticale con i corpi di Lewy

► Riassunto

Penso che questa sia una paziente con una rara presentazione della malattia di Jakob-Creutzfeldt. E' probabilmente sporadica, o "vecchia variante".

Diagnosi di malattia di Jakob-Creutzfeldt sporadica

DOMANDE

"Può andare nel dettaglio circa i suoi punti di vista sulla normale RM e l'anormale SPECT ? "

Questa disparità tra l'indagine strutturale e quella funzionale si nota nelle malattie encefalopatiche, nelle quali un disturbo del metabolismo cerebrale abbassa il flusso sanguigno. In questa paziente, a causa del decorso della malattia con mancanza di fluttuazioni e di altre caratteristiche di delirio, ho escluso ciò. La dissociazione tra RM e SPECT è anche compatibile con la malattia di Jakob-Creutzfeldt dove c'è una grave rottura dell'architettura cerebrale, non abbastanza da causare atrofia, ma sufficiente a far crollare il metabolismo ed il flusso sanguigno.

Dissociazione tra RM e SPECT nella malattia di Jakob-Creutzfeldt

"Avrebbe fatto una biopsia?"

Se avessi pensato alla malattia di Jakob-Creutzfeldt, avrei avuto interesse nel fare una biopsia. Come lei sa, questa è un'area controversa e difficile. In 7 anni abbiamo fatto la biopsia a 4 pazienti con demenze atipiche, tipicamente nei giovani. Nel complesso, è stato senza risultati. Non ho molto alterato il modo di procedere, ma almeno siamo stati rassicurati del fatto che non stavamo perdendo qualcosa di curabile.

"La vostra più importante diagnosi differenziale è stata quella di una rara presentazione di una rara malattia (la malattia di Jakob-Creutzfeldt) o una rara presentazione di una comune malattia (la malattia di Alzheimer). Perché ha scelto la prima?"

Forse do troppo peso alla malattia di Jakob-Creutzfeldt piuttosto che agli aspetti clinici. C'erano, comunque, altre caratteristiche che mi hanno dissuaso da una diagnosi di malattia di Alzheimer. Quando la paziente era cognitivamente molto danneggiata, la RM era sorprendentemente normale (sebbene ci siano delle riserve riguardo la mancanza di sezioni coronali). Se la malattia di Alzheimer è la causa di un danneggiamento cognitivo globale, allora mi sarei aspettato di vedere più anomalie alla RM. Inoltre, nel nostro gruppo di pazienti di Cambridge portatori di malattia di Alzheimer, nessuno era morto entro 2 anni dalla diagnosi. La rapidità della progressione è, perciò, diversa dalla solita malattia di Alzheimer.

Elementi a favore di una diagnosi di malattia di Jakob-Creutzfeldt

Se lei fa attenzione alla casistica della malattia di Jakob-Creutzfeldt di Brown nella metà degli anni '80, la prognosi è bimodale; c'è un grande picco di mortalità a 4-6 mesi, ma poi una lunga coda, con alcuni pazienti che mostrano un decorso protratto nel tempo. Bisogna pur riconoscere che alcuni di questi avevano una storia di familiarità, ma non tutti. Essi presentavano una lunga fase prodromica, seguita da una rapida fase di deterioramento. Questo è il tipo di decorso che la paziente ha seguito. Ci sono anche casi ben documentati della malattia di Jakob-Creutzfeldt i quali si presentano con afasia progressiva.

Prognosi della malattia di Jakob-Creutzfeldt

“Quali sono le sue opinioni riguardo l'EEG?”

E' più anormale a livello focale rispetto al rallentamento diffuso che spesso vediamo nella malattia di Alzheimer. La mia esperienza di EEG nella demenza non è grande, ma io penso che in questo caso l'EEG sia abbastanza anormale anche per la malattia di Alzheimer di tipo focale.

L'EEG nella malattia di Jakob-Creutzfeldt

Dottore J W Ironside

All'esame autoptico (post mortem), c'era testimonianza di atrofia muscolare e di broncopolmonite, ma non furono notate altre anomalie nel torace e nell'addome. Il cervello pesava 1054 grammi ed era atrofico in maniera evidente. Le sezioni coronali confermarono una significativa atrofia corticale con una distribuzione assai diffusa, con una associata dilatazione ventricolare. Gli ippocampi erano atrofizzati in maniera simmetrica, ma solo in modo leggero. Non fu rilevata una atrofia lobare specifica, e non c'era segno di tumore, infezione, emorragia o infarto. I vari meningei non erano in rilievo. Non fu notata

Indagine anatomopatologica post mortem

atrofia selettiva del nucleo lenticolare o del talamo. Alla sezione trasversale non si è individuato nulla di rilevante a livello del cervello e del tronco dell'encefalo.

L'istologia della corteccia frontale e temporale nell'afasia progressiva spesso mostra evidente perdita neuronale, ma in questo caso non era importante. C'era evidenza di spongiosi, con piccole aree di vacuolazione nel neuropilo. In termini di diagnosi differenziale non c'era evidenza di placche amiloidi o di matasse neurofibrillari da suggerire una diagnosi di malattia di Alzheimer e non c'erano i corpi di Lewy, i corpi di Pick o altre inclusioni sono state identificate nell'immunocitochimica per l'ubiquitina o il tau.

L'ippocampo mostrò un'astesa vacuolazione e l'esame istologico della corteccia temporale e frontale inferiore mostrava aree di vacuolazione confluyente, con occasionale vacuolazione neuronale compatibile con una diagnosi di encefalopatia spongiforme. Nessuna delle "vistose" placche caratteristiche della nuova variante della malattia di Jakob-Creutzfeldt era presente. Facendo riferimento alla topografia della vacuolazione, era più grave nella corteccia frontale e temporale, con gravi cambiamenti nel giro temporale inferiore (fig. 2). Questa era accompagnata da un'evidente perdita neuronale e da astrocitosi.

Comunque, un cambiamento spongiforme era presente in un' assai diffusa distribuzione inclusa la corteccia occipitale, il nucleo caudato e il talamo in una irregolare distribuzione. Il cervelletto mostrava una degenerazione spongiforme focale nello strato molecolare accompagnato da una perdita di neuroni dello strato granuloso, con gliosi irregolari e conservazione delle cellule di Purkinje. Non furono trovate placche amiloidi nel cervelletto. I vasi sanguigni in tutto il cervello erano irrilevanti e non mostravano segno di angiopatia amiloide. Così la diagnosi alle solite sezioni è di encefalopatia spongiforme (malattia di Jakob-Creutzfeldt).

**Indagine istologica che
rileva presenza di spongiosi**

**Indagine istologica che
conferma la diagnosi di
encefalopatia spongiforme**

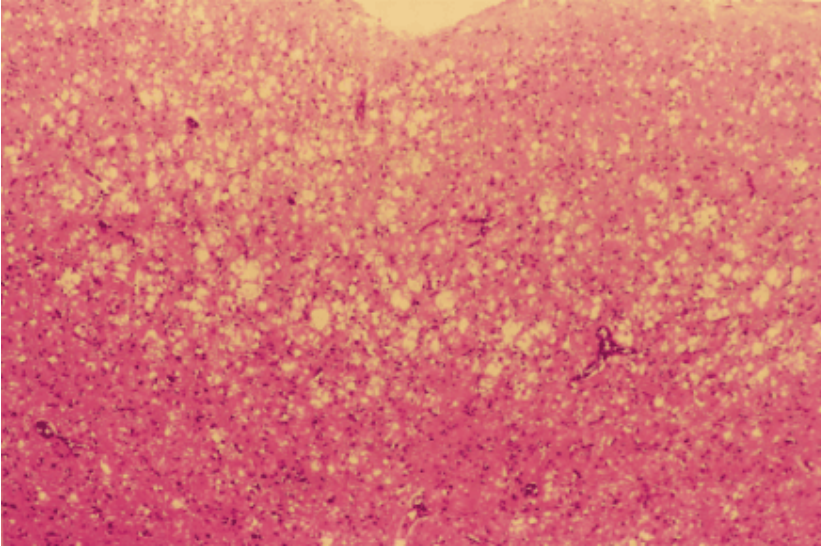


Figura 2 Un cambiamento molto diffuso è presente nella corteccia frontale, con confluyente vacuolazione (ematossilina ed eosina; l'originale x 200).

Per cercare le cause della spongiosi focale nel cervello, fu fatta l'immunocitochimica per la ricerca della proteina prionica, ritrovata, i sede perivacuolare, particolarmente nella corteccia frontale e temporale (fig. 3).

Diagnosi di malattia di Jakob-Creutzfeldt familiare, iatrogena, o sporadica?

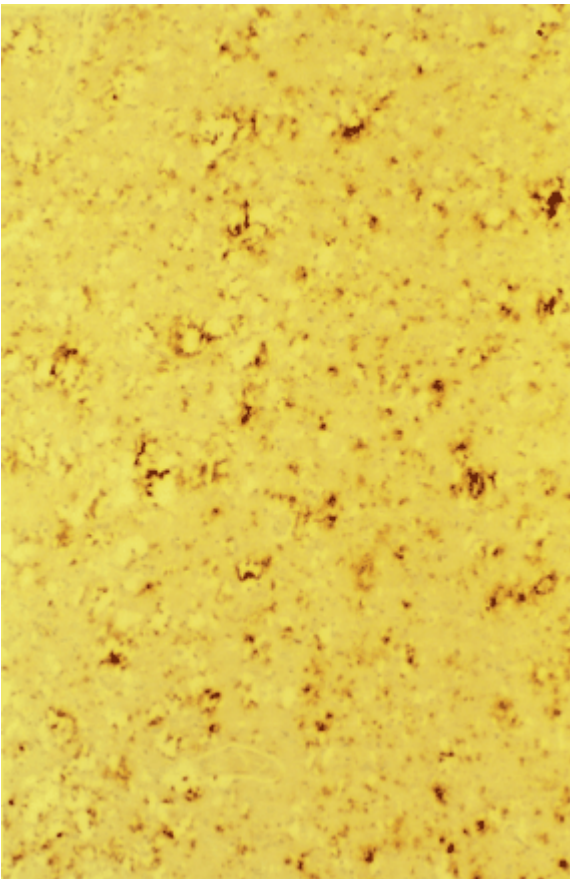


Figura 3 L'immunocitochimica per la proteina prionica mostra una colorazione positiva (marrone) in una ben estesa distribuzione nella corteccia frontale, con un denso aggregato focale attorno alle aree di confluyente degenerazione spongiforme (anticorpo monoclonale KG9; originale X200).

Nessuna delle placche caratteristiche della nuova variante della malattia di Jakob-Creutzfeldt era presente nel cervello o nel cervelletto. L'analisi del gene per la proteina prionica in questa paziente non mostrò mutazioni al codon 129 che codifica per la metionina. Non c'era una storia di esposizione iatrogena all'agente della malattia di Jakob-Creutzfeldt. Riassumendo, la diagnosi è di malattia di Jakob-Creutzfeldt sporadica.

DOMANDE

“ E' insolito per il cervello essere così atrofico nella malattia di Jakob-Creutzfeldt? Il nostro patologo dice che il cervello non mostra atrofia nella malattia Jakob-Creutzfeldt”.

Dottore J W Ironside— Questo è vero nei casi di malattia di Jakob-Creutzfeldt più rapidamente progressivi. Nei casi rari come questo con una storia più lunga, l'atrofia cerebrale è spesso più marcata. In Giappone, dove la sopravvivenza media dei pazienti con la malattia di Jakob-Creutzfeldt è più elevata rispetto a quella del Regno Unito, l'atrofia cerebrale è comune, con il peso del cervello frequentemente ridotto a 800-900 grammi.

Dottore Knight,(National CJD Surveillance Unit, Edinburgh)— Noi raramente vediamo atrofia alla RM nella malattia di Jakob-Creutzfeldt.

Un altro punto è che noi troviamo casi chiaramente genetici con la classica mutazione della proteina prionica, nonostante l'assenza di una storia di familiarità. Penso che ci siamo 3 tipi di pazienti con un lungo decorso della malattia di Jakob-Creutzfeldt. In un gruppo essi hanno semplicemente un lungo e lento deterioramento. Nel secondo gruppo i sintomi iniziali sono parossistici e probabilmente mimano degli attacchi ischemici, ma poi sviluppano un corso rapidamente progressivo. Nel terzo gruppo c'è un brusco e molto rapido declino, ma essi in seguito sopravvivono in uno stato vegetativo quasi continuo. Vorrei inoltre dire che non ci sono molti dati sulla tecnica di bioimmagine come la SPECT nella malattia di Jakob-Creutzfeldt.

Conferma della diagnosi di malattia di Jakob-Creutzfeldt sporadica

Livello di atrofia del cervello nella malattia di Jakob-Creutzfeldt

Tipologie di pazienti con malattia di Jakob-Creutzfeldt

► Conclusioni

Diagnosi del Professore J R Hodges:

Malattia di Jakob-Creutzfeldt spradica

Diagnosi patologica

Malattia di Jakob-Creutzfeldt

► Commento

L' afasia progressiva primaria può alle volte rimanere un fenomeno isolato, senza essere accompagnato da deficits cognitivi non linguistici^{1 3 19}. La questione se tutti i pazienti con afasia progressiva eventualmente sviluppino di più una demenza generalizzata rimane aperta, ma c'è poca incertezza sul fatto che, in molti casi, il progressivo disordine del linguaggio sia annunciatore del sopraggiungere della demenza. Inoltre, questa presentazione non è specifica per nessuna malattia²⁰; i pazienti con malattia di Pick,⁸⁻¹¹ con malattia di Alzheimer⁴⁻⁷, e con la malattia di Jakob-Creutzfeldt^{12 13 21} sono stati descritti con afasia progressiva.

Relazione tra afasia progressiva e demenza

Sebbene la malattia di Jakob-Creutzfeldt si possa presentare con segni o sintomi neurologici focali, gli studi neuropatologici tendono a mostrare una malattia distribuita ovunque²². Matthews²³ afferma che "la più comune anomalia chiaramente focale della disfunzione corticale più elevata" nella malattia di Jakob-Creutzfeldt è l'afasia, spesso ad esordio improvviso. Kirshner et al. hanno presentato dei dati post mortem di 3 pazienti con afasia progressiva relativamente isolata^{24 25}. E' interessante notare che due avevano a sinistra dei focolai perisilviani di spongiosi limitati al secondo strato corticale. Questi casi potrebbero quindi essere stati esempi di malattia di Jakob-Creutzfeldt. Forse non è sorprendente che pazienti con malattia precoce e con sintomi e segni focali possano mostrare una lesione focale piuttosto che una lesione diffusa. Mandell et al.¹³ descrivono un paziente con malattia di Jakob-Creutzfeldt, che gradualmente sviluppo un'afasia fluente progressiva come principale sintomo per quasi un anno. Un altro paziente con brusco esordio di afasia non-fluente dovuto a malattia di Jakob-Creutzfeldt fu descritto da Kirk e Ang²¹. Come la nostra paziente, il loro paziente non solo era non-fluente, ma aveva una TAC e una RM normali, e tuttavia un SPECT anormale.

Autori che hanno confermato la presenza di afasia nella malattia di Jakob-Creutzfeldt

Riassumendo abbiamo mostrato che in pazienti con afasia non-fluente progressiva che sfocia in demenza, la lista delle possibili diagnosi istologiche include la malattia di Jakob-Creutzfeldt. In questi casi, gli studi neuropatologici sono essenziali per la diagnosi e dovrebbero includere l'immunocitochimica per la proteina prionica.

-
- 1 Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalised dementia. *Ann Neurol* 1982; **11**: 592-598 (Medline).
 - 2 Hodges JR , Patterson K, Oxbury S, et al. Semantic dementia: progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992; **115**: 1783-1806 (Abstract).
 - 3 Hodges JR , Patterson K. Nonfluent progressive aphasia and semantic dementia: A comparative neuropsychological study. *Jornal of the International Neuropsychological Society* 1996; **2**: 511-524 (Medline).
 - 4 Kempler D, Metter EJ, Riege WH, et al. Slowly progressive aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; **53**:987-993 (Abstract).
 - 5 Pogacar S, Williams RS Alzheimer's disease presenting as slowly progressive aphasia. *Rhode Island Med J* 1984;**67**:181-185 (Mediline).
 - 6 Greene JDW, Patterson K, Xuereb J, et al. Alzheimer disease and non fluent progressive aphasia. *Arch Neurol* 1996; **53**:1072-1078 (Medilene).
 - 7 Green J, Morris JC, Sandson J, et al. Progressive aphasia : a precursor of global dementia? *Neurology* 1990; **40**: 423-429 (Medline).
 - 8 Wechsler AF, Verity MA, Rosenschein S, et al. Pick's disease . *Arch Neurol* 1982; **39**:3287-3290.
 - 9 Holland AL, McBurney DH, Moossy J, et al. The dissolution of language in Pick's disease with neurofibrillary tangles: a case study. *Brain Lang* 1985;**24**:36-58 (Medline).
 - 10 Caplan LR, Richardson EPJ. Case recods of Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises. *N Engl J Med* 1986; **14**:1101-1111 (Medline).
 - 11 Graff-Radford NR, Damasio AR, Hyman BT, et al. Progressive aphasia in a patient with Pick's disease. *Neurology* 1990; **40**: 620-626 (Medline).
 - 12 Shuttleworth EC, Yates AJ, Paltan-Ortiz JD. Creutzfeldt-Jakob disease presenting as progressive aphasia. *J Natl Med Assc* 1985; **77**:649-655
 - 13 Mandell AM, Alexander MP, Carpenter S. Creutzfeldt-Jakob disease presenting as isolated aphasia. *Neurology* 1989;**39**:55-58 (Medline).
 - 14 Brown P, Cathala F, Castaigne P, *et al.* Creutzfeldt-Jakob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 1986;**20**:597-602 (Medline).
 - 15 Brown P, Rodgers-Johnson P, Cathala F, *et al.* Creutzfeldt Jakob disease of long duration. Clinicopathological characteristics, transmissibility and differential diagnosis. *Ann Neurol* 1984;**16**:295-304 (Medline).
 - 16 de Silva R, Patterson J, Hadley D, *et al.* Single photon emission computed tomography in the identification of new variant Creutzfeldt-Jakob disease: case reports. *BMJ* 1998;**316**:593-594 (Full Text).
 - 17 Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RW, *et al.* New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. *Lancet* 1997;**350**:908-910(Medline).

-
- 18 Zeidler M, Steuward GE, Barraclough CR, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features, *Lancet* 1997;**350**: 908-910 (Medline).
 - 19 Mesulam MA. Primary progressive aphasia: differentiation from Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1987;**37**:1448-1553.
 - 20 Mendez MF, Zander BA. Dementia presenting with aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;**54**:542-545 (Abstract).
 - 21 Kirk A, Ang LC. Unilateral Creutzfeldt-Jakob disease presenting as rapidly progressive aphasia. *Can J Neurol Sci* 1994;**21**:350-352 (Medline).
 - 22 Kirschbaum WR. *Jakob-Creutzfeldt disease*. New York: American Elsevier, 1968.
 - 23 Matthews WB. Creutzfeldt-Jakob disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, et al, eds. *Neurobehavioural disorders. Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier Science, 1985;**46**:289-299.
 - 24 Kirshner HS, Webb WG, Kelly MP, et al. Language disturbance: an initial symptom of cortical degenerations and dementia. *Ann Neurol* 1984;**41**:491-496.
 - 25 Kirshner HS, Tanridag O, Thurman L, et al. Progressive aphasia without generalised dementia: two cases with focal spongiform degeneration. *Ann Neurol* 1987;**22**:527-532 (Medline).