



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Scuola di Dottorato in Scienze Fisiopatologiche,  
Neuropsicobiologiche e Assistenziali del ciclo della vita

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO  
SETTORE SCIENTIFICO DISCIPLINARE MED/09

Afasia Primaria Progressiva:  
aspetti clinici neuropsicologici  
e loro correlazione con biomarcatori liquorali e di neuroimmagini

Dottorando: Dott. Matteo Mercurio

Relatore e tutor: Chiar.mo Prof. Elio Scarpini

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Roberto Weinstein



## Abbreviazioni

FTLD	Frontotemporal Lobar Degeneration
AD	Alzheimer's Disease
bvFTD	Behavioural Variant of FrontoTemporal Dementia
PPA	Primary Progressive Aphasia
nfPPA	Non-fluent Progressive Aphasia
sPPA	Semantic Progressive Aphasia
lPPA	Logopenic Progressive Aphasia
MR	Magnetic Resonance
PET	Positron Emission Tomography
CSF	Cerebrospinal Fluid
MCI	Mild Cognitive Impairment
MAPT	Microtubule Associated Protein Tau
C9ORF72	Chromosome 9 Open Reading Frame
GRN	Progranulin

## **Indice**

<b>Abstract</b> .....	<b>5</b>
<b>Introduzione</b> .....	<b>8</b>
La degenerazione Lobare Frontotemporale.....	8
Epidemiologia.....	10
FTD Variante Comportamentale (bvFTD).....	10
Afasia Primaria Progressiva (PPA).....	13
Afasia Primaria Progressiva variante non-fluente/agrammatica (nfPPA).....	16
Afasia Primaria Progressiva variante semantica (sPPA).....	17
Afasia Primaria Progressiva variante logopenica (IPPA).....	19
Neuropsicologia delle PPA.....	21
Neuropatologia e genetica delle PPA.....	25
Neuroimmagini.....	28
<b>Obiettivo dello studio</b> .....	<b>29</b>
Materiali e popolazione.....	30
<b>Risultati</b> .....	<b>36</b>
<b>Conclusione</b> .....	<b>38</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>42</b>

## **Abstract**

La Degenerazione Lobare Frontotemporale (FTLD: Frontotemporal Lobar Degeneration) è la patologia neurodegenerativa progressiva più frequente nella popolazione in età presenile (< 65 anni). Il termine comprende diverse sindromi cliniche: la più frequente è la forma comportamentale della Demenza Frontotemporale (bvFTD: behavioural variant Frontotemporal Dementia), caratterizzata da disturbi del comportamento e della condotta sociale, mentre forme meno frequenti colpiscono il linguaggio. Le forme sono l'Afasia Progressiva Primaria (PPA: Primary Progressive Aphasia) e la Demenza Semantica (SD: Semantic Dementia). Nel 2011 sono state sviluppate nuove linee guida per la diagnosi della bvFTD e per le forme che colpiscono il linguaggio. Per quanto riguarda le seconde, sono state identificate tre sindromi di afasia primaria progressiva: Variante semantica (già conosciuta come in passato come demenza semantica, ora sPPA), una variante non fluente/agrammatica o nfPPA (prima chiamata non-fluent Primary Progressive Aphasia) e una nuova variante, denominata logopenica, o lPPA, quest'ultima caratterizzata da difficoltà di recupero lessicale e ripetizione di frasi. La classificazione sottintende profili specifici delle funzioni neuropsicologiche, dei biomarcatori liquorali ( $A\beta$ , Tau e Ptau) e neuroradiologici (PET o RM): le tre componenti diagnostiche sono correlate e necessarie a definire l'ipotesi eziologica. Le linee guida sottolineano come il disturbo linguistico debba essere preminente nel quadro clinico-neuropsicologico, risultarne il sintomo d'esordio, insidioso e ingravescente.

In queste forme, l'autonomia nelle attività di base ed in quelle strumentali della vita quotidiana deve essere preservata, ad eccezione di quelle attività strettamente correlate

all'utilizzo del linguaggio. Per quanto riguarda le altre funzioni cognitive, si presume che vengano coinvolte solo successivamente, rimanendo in secondo piano rispetto alla severità dell'afasia, che rimane il deficit cognitivo più evidente per l'intero corso della malattia.

In questo studio abbiamo analizzato i profili neuropsicologici ottenuti tramite una batteria costituita da test specifici, selezionati per indagare le caratteristiche linguistiche tipiche di ogni variante di PPA, e successivamente li abbiamo correlati con i livelli liquorali delle proteine A $\beta$ , Tau e Ptau ed il pattern atrofico riscontrato alla risonanza magnetica e/o l'ipometabolismo glucidico rilevato da un esame PET, al fine di perfezionare la batteria neuropsicologica da proporre in un setting clinico per l'applicazione pratica delle nuove linee guida, che includono la nuova entità IPPA.

Si è partiti dalla consapevolezza che i domini cognitivi maggiormente compromessi sono la capacità di denominazione, la comprensione, la scrittura, la lettura, la ripetizione, l'agrammatismo e l'aprassia del linguaggio; di conseguenza i test neuropsicologici hanno esplorato il funzionamento cognitivo dei soggetti specialmente in queste aree, oltre ad un'osservazione esauriente dell'anamnesi e di un'analisi comportamentale e psichiatrica. I soggetti reclutati nello studio sono 32, tutti afferenti all'UOSD Malattie Neurodegenerative della Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano.

Analizzando la correlazione tra i tre diversi marcatori considerati (test neuropsicologici, aree atrofiche/ipometaboliche e biomarcatori liquorali) è emerso che la presenza di agrammatismo e di aprassia del linguaggio rappresentano i deficit neuropsicologici più

sensibili per la diagnosi di nPPA già nelle fasi iniziali della patologia, associati a atrofia/ipometabolismo delle aree frontali con prevalenza a sinistra.

Punteggi al di sotto dei riferimenti normativi ottenuti nelle prove di ripetizione (di parole, non parole e di frasi complesse), di recupero lessicale e gli errori fonologici nell'eloquio, rappresentano predittori specifici per la diagnosi di IPPA, associati con atrofia/ipometabolismo delle aree parietali.

Infine, punteggi patologici nelle prove di lettura (soprattutto di frasi) e di denominazione di stimoli visivi (con parafasie semantiche) oltre a deficit di riconoscimento visivo appaiono indicatori specifici per la diagnosi di sPPA, associata a atrofia/ipometabolismo del lobo temporale anteriore con prevalenza a sinistra.

Obiettivo futuro sarà ampliare il campione e proseguire con follow-up longitudinali a 6-8 mesi per delineare la progressione clinica e neuropsicologica della patologia. Conoscere il decorso tipico di una variante di PPA è utile nel momento in cui un paziente giunge presso la nostra U.O. mesi, se non anni, successivamente alla comparsa dei primi sintomi, quando la patologia si è diffusa a più aree e funzioni cerebrali e non è più identificabile in modo netto il fenotipo clinico.

## Introduzione

### La degenerazione lobare frontotemporale

La degenerazione lobare frontotemporale (FTLD: Frontotemporal Lobar Degeneration) è una patologia neurodegenerativa che comprende un insieme di sindromi cliniche eterogenee, con caratteristiche diverse dal punto di vista neuropatologico ed eziologico, che comportano la degenerazione del lobo frontale e/o temporale. Clinicamente si distinguono forme con deterioramento del comportamento, nel caso della variante comportamentale della demenza frontotemporale (FTD), o con deterioramento del linguaggio, nel caso dell'afasia primaria progressiva. A sua volta, le afasie progressive (PPA) si scindono in 3 varianti: non fluente/agrammatica (nfPPA), semantica (sPPA) e logopenica (lPPA), tra loro differenti sia per quanto riguarda gli aspetti clinico-neuropsicologici e fenotipici sia riguardo alle neuroimmagini. Grazie ad approfondite indagini genetiche e alla ricerca di biomarcatori predittivi è emerso che anche dal punto di vista neuropatologico esistono precise differenze tra le varianti di FTLD: Si riscontrano infatti l'accumulo anormale di tre diverse proteine: la proteina Tau (Microtubule-Associated Protein Tau), la proteina TDP-43 (Transactive response DNA-binding Protein 43) e FUS (Fused in Sarcoma). Si distinguono forme sporadiche e forme ad eziologia genetica: negli ultimi anni sono stati descritti i principali geni causali della FTLD: Microtubule Associated Protein tau (*MAPT*), Progranulina (*GRN*) e Chromosome 9 Open Reading Frame *C9ORF72* (Arighi et. al. 2012).

La prima descrizione di un caso che sembra appartenere ad un profilo ascrivibile sotto la FTLD è riportato da Pick nel 1982, e non è propriamente prototipico. L'autore descrive



una donna di 71 anni (August H.) che si presentava con un marcato deficit linguistico, severa difficoltà di comprensione, parafasie semantiche e fonemiche, con ripetizione relativamente preservata. Il quadro neuropsicologico era accompagnato da aggressività. La donna morì presto a causa di un grave stato febbrile. L'autopsia rivelò atrofia molto evidente nell'emisfero sinistro, più marcata al lobo temporale. Questo caso viene citato come prima descrizione di Primary Progressive Aphasia (11). 12 anni dopo, Pick descrisse il primo caso di bvFTD. La descrizione del caso non includeva i risultati dell'esame microscopico istopatologico, che contribuirono ad allontanarlo dall'ipotesi di Malattia di Alzheimer, descrivendo inclusioni intracitoplasmatiche argirofiliche e neuroni tondeggianti, che chiamò corpi di Pick e cellule di Pick, realizzando che tali cambiamenti osservati erano differenti da quelli trovati nelle classiche forme conosciute di degenerazione cerebrale. In seguito, il termine "Malattia di Pick" è stata applicata in accezioni diverse: Nella neurologia tedesca, il termine è stato usato per designare la diagnosi clinica di demenza frontale, con o senza rilevazione dei corpi di Pick o delle cellule di Pick, mentre Nella letteratura Americana la Malattia di Pick indicava la diagnosi patologica, al di là di ogni presentazione clinica. A causa di questa ambiguità, alcuni autori incominciarono ad utilizzare i termini quali FTLD, che usiamo tuttora per descrivere sia gli aspetti clinici che patologici della malattia.

## **Epidemiologia**

I più recenti studi epidemiologici rilevano come la demenza frontotemporale sia la seconda più frequente causa di demenza ad esordio precoce, superata solamente dalla malattia di Alzheimer, con un'incidenza di circa 20-30 casi per 100.000 abitanti l'anno (casistica inglese). Al momento mancano casistiche più vaste. Un aspetto rilevante è la differente curva di incidenza rispetto all'AD (Dubois et. al. 2007): il picco di insorgenza più precoce si colloca tra i 45 e i 65 anni, divenendo poi rara causa di demenza nella popolazione oltre i 65 anni (Ratnavalli et.al., 2002). Grazie all'emergente utilizzo dei biomarcatori e dell'indagine genetica, tecniche sempre più diffuse nei centri che si occupano di demenza, si sta abbassando l'età in cui viene riconosciuta la malattia. Quando l'eziologia è riconosciuta come genetica, è addirittura possibile individuare soggetti mutati pre-sintomatici.

## **FTD Variante comportamentale (bvFTD)**

La variante comportamentale della demenza frontotemporale (bvFTD) è una sindrome clinica caratterizzata da progressive modificazioni della personalità, dei comportamenti sociali e delle capacità cognitive. Questi cambiamenti cognitivi e comportamentali sono dovuti alla degenerazione delle regioni frontale e temporale anteriore, associate con un set eterogeneo di patologie (Mackenzie et. al., 2009, 2010). Nonostante recenti avanzamenti nella caratterizzazione della bvFTD, la diagnosi rimane una sfida difficile. Spesso viene erroneamente posta diagnosi di malattia di Alzheimer o di altre forme di demenza o malattie psichiatriche (Mendez et. Al, 2007). Giungere presto alla diagnosi di bvFTD è

cruciale per dirigersi verso il miglior approccio terapeutico e per un corretto passaggio di informazioni rivolto ai familiari e ai caregivers direttamente coinvolti nel coping della sindrome. Di seguito (tab 1) la tabella conclusiva dell'International Consensus Criteria for bvFTD (Rascovsky et al., 2011), che riassume i criteri a cui fa riferimento la comunità scientifica per porre diagnosi di bvFTD:

### 1. Malattia neurodegenerativa

1. Il paziente deve mostrare deterioramento progressivo del comportamento e/o delle capacità cognitive, dall'osservazione clinica e dall'anamnesi (utilizzando, ove possibile, un caregiver);

### 2. bvFTD possibile

Tre dei seguenti sintomi comportamentali/cognitivi devono essere presenti per soddisfare i criteri:

1. Precoce comportamento disinibito
2. Precoce apatia o inerzia
3. Precoce perdita di empatia
4. Precoc comparsa di comportamenti perserverativi, stereotipati o compulsivo/ritualistici
5. Iperoralità e modificazioni dell'alimentazione
6. Profilo neuropsicologico con sindrome disesecutiva, relativa conservazione della memoria e delle funzioni visuo-spaziali

### 3. bvFTD probabile

Tutti i seguenti sintomi devono essere presenti per soddisfare i criteri:

1. Soddisfare i criteri per bvFTD possibile
2. Significativo declino funzionale (rilevato dalle scale al caregiver o riferito dai familiari)
3. Neuroimaging consistente con FTD (i.e. atrofia frontale e/o temporale anteriore rilevata tramite TC o RM, o ipoperfusione frontale o ipometabolismo tramite SPECT o PET)
4. bvFTD con definita patologia FTLD

Criteri A e Criteri B o C devono essere presenti per soddisfare i criteri

1. Soddisfa i criteri per bvFTD possibile o probabile
2. Evidenza istopatologica di FTLD
3. Presenza di una riconosciuta mutazione genetica

5. Criteri d'esclusione di bvFTD

Criteri A e B devono essere negativi per ogni diagnosi di bvFTD. Criteri C possono risultare positivi per bvFTD possibile ma negativi per bvFTD probabile;

1. Pattern dei deficit corrisponde meglio a disturbo medico
2. I sintomi comportamentali sono più facilmente riconducibili ad una eziologia psichiatrica
3. I biomarkers sono nettamente indicativi di un processo neurodegenerativo di tipo Alzheimer o altri.

*Tab. 1, criteri diagnostici della variante comportamentale della Demenza Frontotemporale,*

*secondo i criteri di Rascovski et al. del 2011*

## Afasia Primaria Progressiva (PPA)

Un deficit progressivo del linguaggio associato ad atrofia dell'emisfero sinistro frontale e temporale è stato descritto già nel 1882 da Pick (1882). In tempi più recenti Mesulam ha descritto una serie di casi come "afasie lentamente progressive" (slowly progressive aphasia, 1982), rinominandole in seguito afasia progressiva primaria (PPA) (tab 2).

<b>Table 1</b>	<b>Inclusion and exclusion criteria for the diagnosis of PPA: Based on criteria by Mesulam<sup>32</sup></b>
Inclusion: criteria 1-3 must be answered positively	
1.	Most prominent clinical feature is difficulty with language
2.	These deficits are the principal cause of impaired daily living activities
3.	Aphasia should be the most prominent deficit at symptom onset and for the initial phases of the disease
Exclusion: criteria 1-4 must be answered negatively for a PPA diagnosis	
1.	Pattern of deficits is better accounted for by other nondegenerative nervous system or medical disorders
2.	Cognitive disturbance is better accounted for by a psychiatric diagnosis
3.	Prominent initial episodic memory, visual memory, and visuoperceptual impairments
4.	Prominent, initial behavioral disturbance

Abbreviation: PPA = primary progressive aphasia.

*Tab. 2: Criteri diagnostici dell'afasia primaria progressiva (Mesulam, 1982)*

Nel 1975 sono gli studi di Warrington, che descrive un progressivo disturbo della memoria semantica, ad introdurre una specificità di questa forma particolare di afasia.

Anche Snowden et. al (1989) descrivono questa condizione clinica, conferendole il nome di demenza semantica. Nei primi anni del 1990 Hodges e colleghi costituiscono una caratterizzazione più definita e completa della demenza semantica. In seguito, Grossman

et al. (1996) dimostrano la presenza di una differente forma di disturbo progressivo del linguaggio, e utilizzano il termine di afasia non fluente progressiva.

In relazione alla degenerazione frontotemporale vengono quindi sviluppati criteri diagnostici da un Consensus Meeting Internazionale. Per almeno 2 decenni sono stati classificati casi di PPA suddividendoli genericamente tra demenza semantica e afasia progressiva non fluente, o in alcuni studi venivano suddivisi tra "fluente" e "non fluente".

Questa concezione binaria delle afasie non sembrava sufficiente per classificare tutti i casi di PPA: molti pazienti non erano inquadrabili, se non con forzature, nei criteri fin qui proposti (Mesulam 1982). Per questo motivo una terza variante clinica venne descritta, in modo chiaro ed empirico, nominata logopenica da Gorno-Tempini et al. nel 2011.

Secondo i nuovi criteri diagnostici del 2011, in seguito alla proposta di diagnosi di PPA, particolari e specifici aspetti linguistici sono esaminati per indicarne la variante. I principali domini linguistici considerati sono aspetti dell'eloquio (grammatica, articolazione, errori fonologici, latenze), ripetizione, comprensione di frasi e singole parole, denominazione su confronto, conoscenza semantica, lettura e scrittura. Una valutazione neuropsicologica clinica è necessaria per indicare la variante della PPA. Nel paragrafo specifico nella parte relativa alle procedure dello studio verranno indicati i test utilizzati nello studio in oggetto e nella consueta pratica clinica. Come già accennato, la classificazione della PPA in una delle tre varianti necessita di un'indagine a 3 livelli: clinica, attraverso l'utilizzo delle neuroimmagini e patologica (per individuare il processo biologico sottostante, sia esso di matrice FTLN o AD).

Nonostante le migliorie proposte e gli avanzamenti clinici positivi, non sono ancora stati

rese chiaramente definite le presentazioni cliniche, e su di esse manca ancora un netto accordo.

Non viene ancora adottato uno schema comune di classificazione tra i centri scientifici preposti allo studio delle caratteristiche cognitive, neuroanatomiche e molecolari delle basi della PPA. E' ora necessaria una raccolta dati, la più vasta possibile, coinvolgente aspetti clinici, neuroanatomici, autoptici, genetici, per permettere una migliore determinazione e per individuare il migliore approccio per predirre gli sviluppi della patologia. Nei prossimi anni si cercheranno altri biomarcatori, che diventeranno essenziali allo sviluppo di nuove terapie disease-modifying.

## **Variante non-fluente/agrammatica della PPA**

I criteri per la variante non-fluente/agrammatica sono riassunti nella tabella 3. L'agrammatismo e l'eloquio "faticoso" sono il nucleo centrale, e infatti è richiesto almeno uno dei due. L'agrammatismo si presenta con frasi brevi e semplici, ricche di omissioni di morfemi grammaticali (funtori, flessioni). L'eloquio è lento, difficoltoso. E' presente aprassia verbale, spesso il disturbo più comune, da non confondere con un deficit articolatorio. L'esclusione del deficit prettamente motorio è qui utile per differenziare facilmente la nfPPA con la degenerazione cortico-basale e la paralisi sopranucleare progressiva (Gorno-Tempini et. al. 2011)). Sono qui assenti rigidità e tremore, sebbene una lieve aprassia o una lentezza nei movimenti fini delle dita non esclude la PPA. Le neuroimmagini mostrano anomalie nella regione fronto-insulare posteriore sinistra, nel giro frontale inferiore, nell'insula, nella corteccia premotoria e nelle aree supplementarie. Basandosi sulla letteratura, spesso i pazienti affetti da nfPPA mostrano un pattern patologico di tipo FTLDtau o, meno spesso, FTLD-TDP. Uno studio di Croot et. al. (2012) ha dimostrato come l'aprassia del linguaggio e gli errori fonologici non differenziano in modo specifico e sensibile le forme di variante logopenica e non fluente/agrammatica, rendendo ostica la divisione neuropsicologica delle due forme.



<b>Table 2 Diagnostic features for the nonfluent/agrammatic variant PPA</b>
<b>I. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA</b>
At least one of the following core features must be present:
1. Agrammatism in language production
2. Effortful, halting speech with inconsistent speech sound errors and distortions (apraxia of speech)
At least 2 of 3 of the following other features must be present:
1. Impaired comprehension of syntactically complex sentences
2. Spared single-word comprehension
3. Spared object knowledge
<b>II. Imaging-supported nonfluent/agrammatic variant diagnosis</b>
Both of the following criteria must be present:
1. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA
2. Imaging must show one or more of the following results:
a. Predominant left posterior fronto-insular atrophy on MRI or
b. Predominant left posterior fronto-insular hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET
<b>III. Nonfluent/agrammatic variant PPA with definite pathology</b>
Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:
1. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA
2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g., FTLT-tau, FTLT-TDP, AD, other)
3. Presence of a known pathogenic mutation

Abbreviations: AD = Alzheimer disease; FTLT = frontotemporal lobar degeneration; PPA = primary progressive aphasia.

*Tab. 3: Criteri diagnostici variante agrammatica/non fluente della PPA*

## **Variante Semantica della PPA**

La variante semantica si è dimostrata essere la variante più facilmente identificabile e meglio caratterizzata delle PPA. I criteri sono riassunti nella tabella 4. Presenza di anomie e deficit di comprensione di singole parole sono gli aspetti centrali, essenziali entrambi per la diagnosi. La variante semantica comporta anche un deficit di denominazione, molto più severo rispetto alle altre varianti di PPA e alle altre malattie neurodegenerative che causano afasia, che si nota in particolar modo quando vengono risparmiate le altre funzioni linguistiche. Severo anche il deficit di comprensione di parole singole,

specialmente per quelle a bassa frequenza. Nelle fasi iniziali è spesso questo sintomo ad accompagnare l'anomia. Scarsa comprensione di singole parole è frequentemente uno dei primi sintomi nonché la più eclatante manifestazione del deficit semantico che causa difficoltà nel riconoscimento di oggetti e persone, anche quando lo stimolo viene presentato tramite rappresentazioni non visive. Dislessia superficiale (di difficile riconoscimento nella nostra lingua, molto più evidente nella lingua inglese) e disgrafia sono aspetti della variante semantica e si traducono in difficoltà di lettura e scrittura, più facilmente identificabili tramite l'utilizzo di non parole. Sono risparmiate la ripetizione e il motor speech. Anatomicamente la variante semantica si presenta con atrofia ventrale e laterale di entrambi i lobi temporali anteriori, sebbene il danno sia (solitamente) più marcato a sinistra. Per quanto riguarda la patologia sottostante, la letteratura al momento si orienta verso la FTLD-PPA.

**Table 3 Diagnostic criteria for the semantic variant PPA**

I. Clinical diagnosis of semantic variant PPA
Both of the following core features must be present:
1. Impaired confrontation naming
2. Impaired single-word comprehension
At least 3 of the following other diagnostic features must be present:
1. Impaired object knowledge, particularly for low-frequency or low-familiarity items
2. Surface dyslexia or dysgraphia
3. Spared repetition
4. Spared speech production (grammar and motor speech)
II. Imaging-supported semantic variant PPA diagnosis
Both of the following criteria must be present:
1. Clinical diagnosis of semantic variant PPA
2. Imaging must show one or more of the following results:
a. Predominant anterior temporal lobe atrophy
b. Predominant anterior temporal hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET
III. Semantic variant PPA with definite pathology
Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:
1. Clinical diagnosis of semantic variant PPA
2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g., FTLT-tau, FTLT-TDP, AD, other)
3. Presence of a known pathogenic mutation

Abbreviations: AD = Alzheimer disease; FTLT = frontotemporal lobar degeneration; PPA = primary progressive aphasia.

*Tab. 4: Criteri diagnostici variante semantica delle PPA*

## Variante logopenica della PPA

E' la più recente variante descritta. I criteri sono riassunti nella tabella 5. Recupero lessicale e ripetizione di frasi sono i criteri principali, insieme agli errori fonologici commessi durante l'eloquio (Croot et al 2012). Frequenti inceppi, sintomi di difficoltà di recupero lessicale, si rendono evidenti durante l'eloquio, che è lento e ricco di pause. Non si rileva franco agrammatismo. Non si rileva presenza di aprassia verbale, e sono quest'ultima e la mancanza di agrammatismo la principale differenza con la nfPPA. La teoria di base è che ci sia un deficit fonologico di memoria a breve termine verbale,

meccanismo chiave nella variante logopenica, che causa difficoltà significative di ripetizione di parole e/o frasi. A volte questo stesso meccanismo influenza una corretta comprensione verbale. Le neuroimmagini mostrano anomalie nella giunzione parieto-temporale sinistra, temporale posteriore, supramarginale e nel giro angolare. Recenti evidenze cliniche hanno dimostrato come la patologia sottostante sia la malattia di Alzheimer al punto che alcuni autori la definiscono variante linguistica dell'Alzheimer.

<b>Table 4</b>	<b>Diagnostic criteria for logopenic variant PPA</b>
<b>I. Clinical diagnosis of logopenic variant PPA</b>	
Both of the following core features must be present:	
1.	Impaired single-word retrieval in spontaneous speech and naming
2.	Impaired repetition of sentences and phrases
At least 3 of the following other features must be present:	
1.	Speech (phonologic) errors in spontaneous speech and naming
2.	Spared single-word comprehension and object knowledge
3.	Spared motor speech
4.	Absence of frank agrammatism
<b>II. Imaging-supported logopenic variant diagnosis</b>	
Both criteria must be present:	
1.	Clinical diagnosis of logopenic variant PPA
2.	Imaging must show at least one of the following results:
a.	Predominant left posterior perisylvian or parietal atrophy on MRI
b.	Predominant left posterior perisylvian or parietal hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET
<b>III. Logopenic variant PPA with definite pathology</b>	
Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:	
1.	Clinical diagnosis of logopenic variant PPA
2.	Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g. AD, FTLT-tau, FTLT-TDP, other)
3.	Presence of a known pathogenic mutation

Abbreviations: AD = Alzheimer disease; FTLT = frontotemporal lobar degeneration; PPA = primary progressive aphasia.

*Tab. 5: Criteri diagnostici variante logopenica della PPA*

## **Neuropsicologia delle PPA**

Nei criteri proposti da Gorno Tempini nel 2011 per l'identificazione e la classificazione nelle tre varianti di PPA la neuropsicologia acquista un ruolo chiave. Come abbiamo visto nel precedente paragrafo le tre varianti sembrano distinguersi in modo netto. E' possibile immaginare quindi un processo diagnostico neuropsicologico rapido e preciso, di grande supporto al neurologo per ottenere una diagnosi? La risposta non è semplice, poiché negli ultimi anni alcune ricerche hanno identificato pattern neuropsicologici più sfumati rispetto alle tre varianti di PPA, con componenti trasversali, quali ad esempio il deficit di denominazione, che compare diffusamente nelle 3 varianti. Chare et. al (2014) hanno provato a condurre uno studio retrospettivo sulle diagnosi di PPA del loro centro di Londra, correlando la diagnosi clinica con la clinicopatologia risultante da osservazioni port-mortem. Ciò che emerge è un quadro molto complesso, più complesso di quello teorizzato da Gorno-Tempini: Le diagnosi di bvFTD e svPPA non sono cambiate se non in un 10% dei casi, dimostrando come i criteri di Rascovski et al. (2011) e la descrizione della variante semantica della PPA siano validi, e di come le due patologie siano ben identificabili clinicamente. Al contrario, il 51% dei casi di nfPPA sono stati riclassificati come IPPA, con l'aprassia del linguaggio e la ripetizione di frasi ad assistere nell'identificazione. Come ci si aspettava, la Malattia di Alzheimer è la prima causa del fenotipo clinico di IPPA, arrivando a coprire il 77% dei casi del campione, mentre il 10% dei bvFTD, il 15% delle sPPA e il 30% delle nfPPA erano causate da AD. Da analisi ancora più approfondite si è attestato che agnosia, errori fonologici e aspetti neuropsichiatrici differiscono con un buon grado di precisione FTD dall'AD. Inoltre, sintomi quali

disinibizione, preferenze nella scelta del cibo e denominazione non aiutano a distinguere tra le varie sindromi di FTD. Nella tabella sottostante (Tab. 6) ritroviamo catalogati tutti i sintomi linguistici cognitivi e neuropsichiatrici coinvolti nella FTLT: in grassetto sono evidenziati quelli più specifici nell'identificazione delle varianti.

**Table 1** Demographics and the proportion of cases in each group with the main clinical features of the new FTD clinical phenotypes

	bvFTD (N=66)	sv-PPA (N=31)	nfv-PPA (N=16)	lv-PPA (N=22)	p Value
% male/% female	65/35	56/43	65/35	86/14	0.14
Age at onset (years)	57 (10)	61 (7)	65 (8)	62 (9)	0.004
Age at diagnosis (years)	61 (9)	65 (7)	70 (8)	66 (8)	0.002
Age at death (years)	<b>66 (10)</b>	73 (7)	75 (7)	71 (8)	<0.0001
Duration from onset (years)	9 (5)	<b>12 (4)</b>	10 (3)	9 (3)	0.012
Duration from diagnosis (years)	5 (3)	<b>8 (3)</b>	6 (2)	5 (4)	0.001
<b>Behavioural features</b>					
Disinhibition	98	59	18	55	–
Apathy	65	47	41	45	–
Loss of empathy	33	28	18	14	–
<b>Stereotyped behaviours</b>	<b>95</b>	72	24	28	*
Alt. food pref.	58	50	41	23	–
Executive deficits	59	25	<b>6</b>	<b>0</b>	*
<b>Language features</b>					
<b>Word finding</b>	45	<b>84</b>	71	<b>100</b>	*
Apraxia of speech	5	6	<b>94</b>	32	*
Agrammatism	0	0	53	14	*
Naming	30	97	71	86	–
<b>Single word comp</b>	5	<b>84</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	*
Object agnosia	2	34	0	5	–
Phonologic errors	2	9	71	73	*
Word rep	0	0	53	64	*
Sentence rep	2	6	35	68	*
Sentence Comprehension	23	72	88	68	–
<b>Surface dyslexia</b>	<b>11</b>	<b>81</b>	71	64	*
<b>Motor features</b>					
Parkinsonism	18	3	6	9	–
Apraxia	23	0	24	36	–
Gait disturbance	12	3	12	9	–
<b>Orobuccal apraxia</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	24	<b>0</b>	*
<b>Neuropsychiatric features</b>					
Delusions	14	9	6	9	–
Hallucinations	20	6	6	14	–
<b>Other features</b>					
<b>Prosopagnosia</b>	<b>3</b>	<b>47</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	*
Rigidity of thought	41	38	12	18	–
Irritability	33	50	47	45	–
Aggression	30	28	12	18	–

\*Features with high (>80%) and low (<20%) prevalences indicated and the patterns of features discriminating each clinical subtype statistically identified in bold (Wilks' lambda=0.024, p<0.0001).  
bvFTD, behavioural variant frontotemporal dementia; lv-PPA, logopenic variant-primary progressive aphasia; nfv-PPA, non-fluent/agrammatic variant-PPA; sv-PPA, semantic variant-PPA.

Tab. 6: analisi di frequenza di presentazione dei sintomi cognitivi e comportamentali delle forme di bvFTD e PPA

Innanzitutto l'età: l'esordio della variante comportamentale anticipa di circa 5 anni le forme linguistiche, scendendo sotto la sesta decade, così come il decesso, che avviene, conseguentemente, in media sotto la settima decade. La disinibizione comportamentale e verbale è più caratteristica della bvFTD, ma la troviamo presente anche nella variante semantica e nella logopenica, non risultando un sintomo netto di bvFTD. L'unico sintomo comportamentale che distingue le varianti è la comparsa di stereotipie e comportamenti ossessivi-compulsivi, presenti massivamente nella bvFTD. Anche i deficit a carico delle funzioni esecutive caratterizzano la forma comportamentale. La denominazione e la capacità di recupero lessicale sono sintomi presenti quasi trasversalmente nelle forme semantica e logopenica. Questo dato è molto importante perché si riteneva che fosse la demenza semantica la variante più caratterizzata da un deficit di denominazione. La prosopagnosia è spesso presente in pazienti con variante semantica, ed è l'unico sintomo neuropsichiatrico a distinguere significativamente le forme di FTD.

Quali test neuropsicologici utilizzare? L'ampia scelta è un indubbio vantaggio, ma impone un'accurata conoscenza degli strumenti a disposizione e una loro semplice reperibilità, oltre alla necessità che il test psicométrico scelto sia tarato e standardizzato per la popolazione italiana, oggetto del nostro studio.

Nella nostra pratica clinica la batteria standard neuropsicologica esamina le funzioni cognitive superiori (attenzione, funzioni esecutive, linguaggio, memoria, prassie e capacità visuo-spaziali) tramite precisi strumenti psicométrici, tarati e standardizzati sulla popolazione italiana. I pazienti che afferiscono al nostro ambulatorio di neuropsicologia vengono prima visitati dal neurologo, il quale richiede una valutazione cognitiva generale

o dominio-specifica: solitamente in prima battuta vengono somministrati i 14 test che esaminano tutte le funzioni cognitive, mentre in un secondo momento è possibile utilizzare test dominio-specifici cercando di individuare deficit cognitivi particolari e suggestivi di una particolare sindrome. Nel caso delle PPA il nostro centro si avvale dei seguenti test dominio-specifici: BADA (lettura, scrittura, comprensione singole parole, ripetizione parole o frasi, agrammatismo), aprassia buccofacciale, denominazione di stimoli visivi di Sartori, Token Test per la comprensione del linguaggio orale. L'analisi dell'aprassia del linguaggio è qualitativa. Attraverso l'osservazione delle performance ai test elencati e l'interpretazione dei punteggi risultati dalle prove, è possibile identificare un particolare profilo cognitivo del paziente: questo dato viene affiancato alle neuroimmagini, ai dati anamnestici, ai dati clinici e liquorali del paziente, al fine di giungere alla diagnosi che più corrisponde al fenotipo clinico.



## Neuropatologia e genetica della PPA

Attualmente col termine degenerazione lobare frontotemporale si indicano tutti i cambiamenti patologici macroscopici e microscopici riscontrabili all'esame istologico di campioni autoptici prelevati da pazienti affetti da FTLD (Mesulam et al., 1992).

Il cervello di soggetti affetti da FTLD è caratterizzato dalla presenza di diversi quadri di atrofia dei lobi temporali e frontali anteriori. Sono stati descritti differenti patterns di atrofia che sono correlabili con particolari fenotipi clinici; ad esempio un'atrofia relativamente simmetrica dei lobi frontali e dei lobi temporali anteriormente è associata prevalentemente con la FTD. La presenza di atrofia asimmetrica del lobo temporale anteriore inferiore di sinistra è associata alla demenza semantica (SD).

Grazie al progredire delle tecniche di immunohistochimica è stato possibile identificare le categorie di FTLD, poiché classificate in base alle lesioni e al tipo d'inclusione patologica, che si deposita all'interno delle cellule nervose.

Circa il 40% dei pazienti all'esame immunohistologico mostra inclusioni tau-positive; questi includono quei casi di malattia associati a mutazioni che cadono nel gene *MAPT* (Mackenzie et al, 2010; Villa et. al, 2011). I pazienti che presentano queste caratteristiche istologiche rientrano nella categoria definita di FTLD-T (FTLD associata a depositi di tau). I depositi di filamenti citoplasmatici composti dalla proteina anomala tau iperfosforilata, caratterizzano una percentuale di casi FTLD che includono anche la malattia di Pick (corpi di Pick) ed altre tauopatie. In casi molto rari è possibile che i neuroni degenerino anche in assenza di lesioni evidenti.

Negli ultimi anni è parso evidente che circa il 50% dei casi di FTLD risultano tau-negativi e

sono caratterizzati dalla presenza di depositi di ubiquitina, per cui vengono definiti FTLD-U.

Questo implica che all'esame istologico sono stati individuati aggregati proteici costituiti dalla proteina TDP-43 (TAR DNA-binding protein 43) e quindi TDP-43 positivi. I depositi TDP-43 vengono divisi in 3 gruppi: FTLD-TDP subtype 1 con inclusioni neuronali citoplasmatiche e neuriti corti distrofici, FTLD-TDP subtype 3 con inclusioni neuronali citoplasmatiche, FTLD-TDP subtype 2 neuriti corti distrofici.

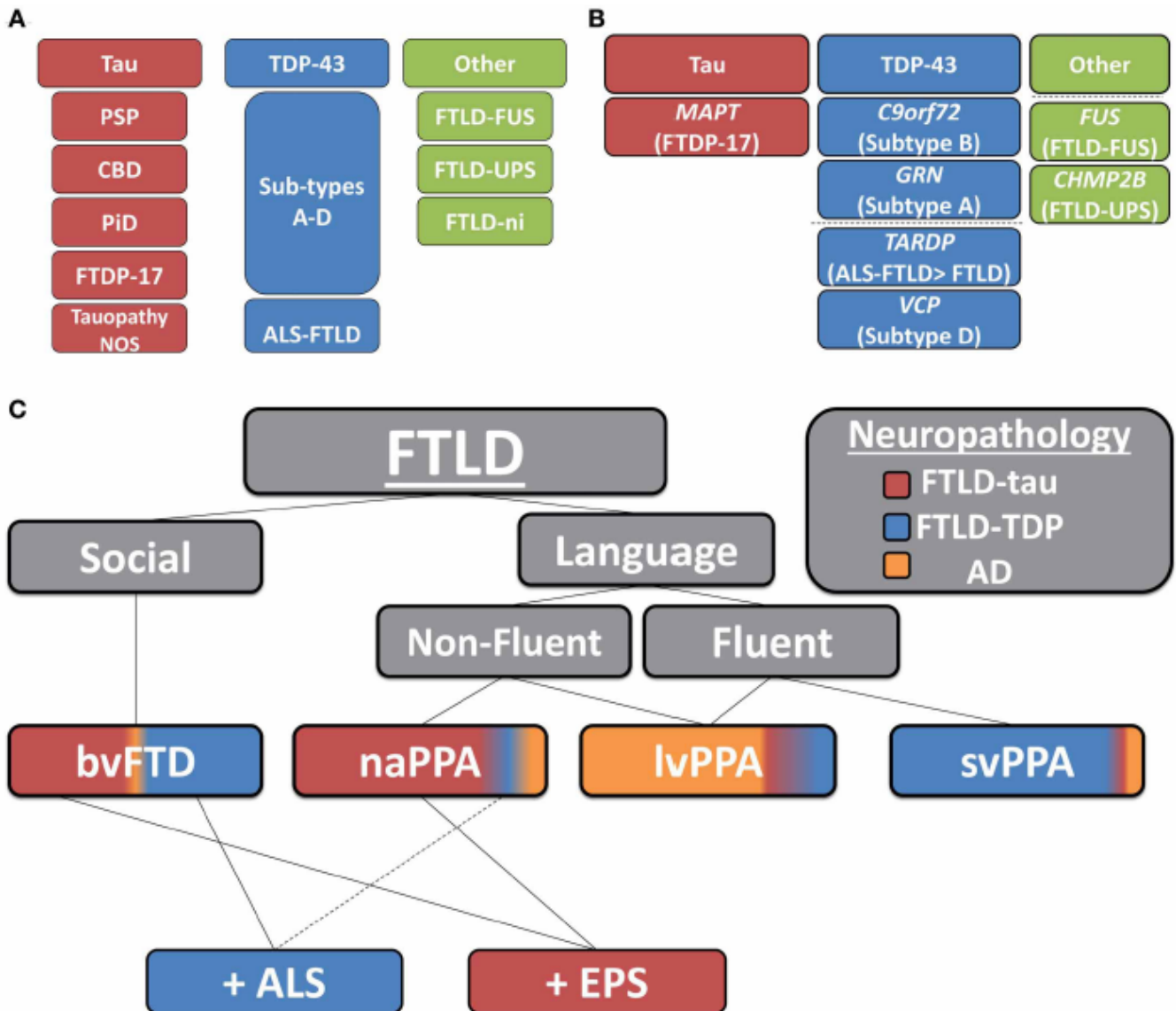
Recentemente sono stati descritti anche casi di malattia con positività verso depositi della proteina FUS (Fused in sarcoma) in pazienti che presentano SLA o FTLD.

L'ubiquitina è un peptide di 76 aminoacidi che funge da marcatore di proteine da degradare nella via proteasomiale (modificazione post-traduzionale delle proteine) mentre la proteina FUS è implicata nel processo di maturazione dei trascritti genici e in quello dello splicing alternativo. Sia TDP-43 che FUS sono proteine coinvolte nella regolazione della processazione dell'RNA, tramite legame all'acido nucleico; purtroppo i meccanismi patogenetici scatenati da un loro accumulo nella cellula non sono ancora stati pienamente compresi.

Comunque in un numero esiguo di casi FTLD-U le inclusioni proteiche rimangono ancora oggi sconosciute e sono stati classificati come FTLD legati al sistema del proteasoma (FTLD-UPS).

Differentemente dalla PNFA non esiste un'associazione preferenziale tra un determinato quadro neuropatologico e uno specifico spettro di manifestazioni cliniche della variante comportamentale. I pazienti affetti da FTD mostrano inclusioni taupositivo o TDP-43-

positive in circa la totalità dei casi, con una distribuzione abbastanza equa, mentre una piccola percentuale di pazienti mostra inclusioni FUS-positive (Peelaer et al., 2010). La tabella 7 mostra lo spettro di patologie riguardanti l'FTLD.

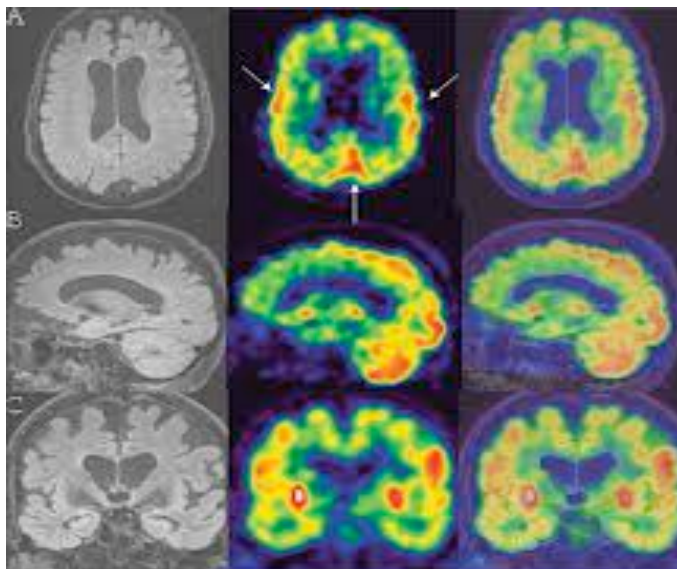


Tab. 7 Diagramma di correlazione tra caratteristiche genetiche, cliniche e neuropatologiche nella FTL D: (A) classificazione neuropatologica, (B) associazione tra neuropatologia e mutazioni, (C) correlazioni clinicopatologiche (Irwin et al., 2013).

## Neuroimmagini

I pazienti con afasia progressiva presentano un'atrofia localizzata in modo predominante, nell'emisfero sinistro. Pazienti con afasia progressiva fluente, sottoposti ad indagine RM, presentano atrofia temporale anteriore sinistra, a volte anche bilaterale, che interessa le regioni polari, temporomesiali, inferiori e laterali, con alterazione di segnale anche a livello della sostanza bianca che presenta, spesso, lieve iperintensità in densità protonica, T2 e FLAIR.

In pazienti con PPA non fluente è solitamente riconoscibile un'atrofia frontale sinistra prevalentemente localizzata nella parte anteriore dell'opercolo frontale e nel giro frontale inferiore; mentre nel caso dell'afasia progressiva logopenica sono interessate soprattutto le aree temporali posteriori e parietali inferiori (Gorno-Tempini et al., 2005). In tabella 8 un esempio di utilizzo delle neuroimmagini.



*Tab 8: Atrofia ed ipometabolismo fronto-temporale*

## **Obiettivo dello studio**

La recente classificazione della PPA proposta da Gorno-Tempini (Gorno-Tempini et al., 2011), richiede un processo diagnostico complesso, che si articola su tre livelli differenti: l'assessment neuropsicologico, il neuroimaging, l'analisi liquorale e la genetica.

In questo studio abbiamo selezionato 28 pazienti afferenti al nostro centro, i quali hanno presentato fin da subito un disturbo del linguaggio. Alla prima visita si sono succedute: valutazione neuropsicologica approfondita rispetto al dominio linguistico, è stata effettuata una MR o una PET encefalo (la maggior parte PET), sono stati esaminati i valori del CSF e poste in relazione tutti questi elementi. Un'analisi di correlazione è stata quindi effettuata e sono state confrontate le differenze tra i gruppi: è stato possibile verificare la solidità dei criteri diagnostici proposti da Gorno-Tempini (2011); questo lavoro ha come obiettivo la strutturazione di un percorso diagnostico più rapido e preciso per l'individuazione della diagnosi clinica e patologica, accorciando i tempi dall'esordio alla diagnosi e permettendo una conoscenza più ampia delle varianti di afasia progressiva.

## **Materiali e popolazione**

Tra il 2011 ed il 2014 sono stati reclutati consecutivamente 28 soggetti con PPA afferenti all'U.O.S.D. Malattie neurodegenerative dell'Università di Milano, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. Tutti i soggetti hanno seguito un iter diagnostico composto da: ricostruzione della storia clinica ed anamnesi familiare, esame obiettivo neurologico, test laboratoristici di routine, valutazione neurocognitiva, prelievo ed analisi del liquor, risonanza magnetica (MR), tomografia computerizzata (TC) o tomografia ad emissione di positroni (PET). La diagnosi di PPA è stata posta secondo i criteri identificati dalla recente classificazione di Gorno-Tempini (2011), identificando le tre varianti cliniche: quella non fluente/agrammatica (nfPPA), quella semantica (sPPA) e quella logopenica (lPPA). Dal campione sono stati esclusi soggetti affetti da patologie vascolari (Hachinsky Ischemic Score <4), psichiatriche, o da altre patologie neurologiche che avrebbero potuto giustificare i deficit riferiti. Si è scelto di non porre un cut-off di 24 al Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, 1975), poiché spesso il disturbo del linguaggio è molto invalidante e gran parte delle prove (quindi anche quelle non linguistiche) sono influenzate dal deficit. Si è cercato comunque di evitare che pazienti con grandi compromissioni cognitive fossero presenti nel campione. A questo proposito sono stati inclusi nel campione solo i soggetti con una storia clinica compresa tra i 20 e i 24 mesi.

<b>NUMERO DI SOGGETTI</b>	28
<b>ETA' M(ds)</b>	70.5(±5.04) RANGE: 61-82 anni
<b>SCOLARITA' M(ds)</b>	10.8 (±4.77) RANGE: 5-18 anni
<b>GENERE (m/f)</b>	16/13

### Neuroimmagini

Tutti i soggetti inclusi nello studio sono stati sottoposti ad indagine MR e/o PET encefalo.

La risonanza magnetica ha innanzitutto lo scopo di escludere la presenza di alterazioni secondarie che possano essere verosimilmente responsabili della sintomatologia descritta.

Tale metodica fornisce, inoltre, una rappresentazione dettagliata delle strutture anatomiche dell'encefalo, consentendo l'individuazione e la localizzazione delle eventuali aree atrofiche. 12 soggetti hanno effettuato la RM.

Inoltre, quasi tutti i soggetti appartenenti allo studio sono stati sottoposti ad indagine PET, tecnica in grado di esaminare il metabolismo glucidico cerebrale, indicata come strumento diagnostico nei criteri di Gorno-Tempini del 2011. Tutti i soggetti hanno effettuato l'esame PET.

### Valutazione neuropsicologica

Esame del Linguaggio II (Basso, Ciurli, Marangolo, 1990): è uno strumento di rapida somministrazione ed è sufficientemente completo da permettere una descrizione alquanto dettagliata del comportamento del paziente nelle principali modalità linguistiche. In particolare permette di valutare la produzione orale (descrivere un'immagine) e scritta (scrivere una lettera), la capacità di denominazione orale e scritta di 20 figure presentate

dall'esaminatore, la comprensione (orale e scritta) di parole isolate e di frasi; le capacità di transcodificazione attraverso prove di ripetizione, lettura ad alta voce, scrittura sotto dettatura e copia; l'agrammatismo. Attraverso un esame qualitativo si è cercato di individuare l'aprassia del linguaggio e di rilevare gli errori fonologici presenti nell'eloquio. Sono state osservate le anomalie nel linguaggio espressivo e gli errori di denominazione al test di denominazione visiva.

Sulla base dei risultati è possibile classificare i pazienti basandosi sull'analisi dell'eloquio spontaneo e sull'osservazione della maggiore o minore compromissione dei comportamenti verbali;

Mini Mental State Examination (Folstein, 1975): rappresenta uno tra i più validi strumenti di valutazione dell'efficienza cognitiva globale, soprattutto nelle fasi di screening dell'iter diagnostico. È composto da 30 item ed è da considerarsi patologico un punteggio < 24.

Il Token Test (De Renzi e Vignolo, 1962): permette di misurare e quantificare la comprensione orale di ordini verbali. È costituito da 20 gettoni che hanno dimensioni e colori diversi. Gli stimoli sono 36 ordini di complessità crescente, suddivisi in 6 sezioni. Si procede da ordini semplici ("tocchi il gettone verde") a ordini più articolati ("prenda il gettone rosso anzi quello nero"). Il tempo richiesto per la somministrazione della prova è di circa venti minuti; il punteggio è dato dalla somma delle risposte corrette;



Test di Fluenza Semantica: indaga l'integrità di accesso al lessico semantico. L'esaminatore chiede al paziente di elencare il maggior numero possibile di parole appartenenti a una determinata categoria (marche d'auto, animali, frutti) nell'arco di un minuto;

Test di Fluenza Fonemica: indaga l'integrità di accesso al lessico fonologico e la flessibilità cognitiva in generale. L'esaminatore chiede al paziente di elencare il maggior numero possibile di parole che cominciano con una specifica lettera (F, P, L) nell'arco di un minuto. Non sono accettati nomi propri o parole derivate ("casa-casetta");

Denominazione di Sartori: indaga la denominazione di stimoli visivi. Consiste di 64 disegni, che rappresentano oggetti caratterizzati da una frequenza di denominazione decrescente, e quindi di difficoltà sempre maggiore. L'esaminatore chiede al soggetto di denominare la figura riportata nel disegno; la soglia discriminante (v.n. > 56) del punteggio è stata calcolata su una popolazione normale di controllo di età tra i 25 e gli 85 anni;

Scala ADL (Activities of Daily Living): la scala indaga le capacità nelle attività di vita quotidiana. Considera 6 funzioni: fare il bagno, vestirsi, uso dei servizi igienici, spostamenti, controllo sfinterico, alimentazione. Il punteggio per ogni funzione classifica il soggetto su tre livelli: completa autonomia, parziale autonomia, assenza di autonomia;

Scala IADL (Instrumental Activities of Daily Living): la scala si compone di un elenco di 8 attività funzionali complesse, a cui si attribuisce un livello di competenza. Le attività

considerate sono: usare il telefono, fare la spesa, cucinare, fare le pulizie, lavare la biancheria, autonomia di trasporto, gestione indipendente della terapia farmacologica e autonomia nella gestione delle questioni economiche .

### Analisi dei biomarcatori liquorali

Il liquido cefalorachidiano (denominato anche liquor) è un fluido incolore che permea tutto il sistema nervoso centrale (SNC) e lo mantiene in sospensione, proteggendolo, nutrendolo e contribuendo alla regolazione della pressione intracranica.

L'analisi del liquido cefalorachidiano rappresenta un esame di notevole utilità nella diagnosi di molte malattie del sistema nervoso centrale, dal momento che qualsiasi alterazione del tessuto nervoso in prossimità della superficie a contatto con il liquido cefalorachidiano si riflette in modificazioni della composizione del liquido stesso.

Per sottoporre il liquido cerebrospinale alle analisi chimiche, batteriologiche, immunologiche e citologiche occorre prelevarne un campione, di solito attraverso la cosiddetta puntura lombare o rachicentesi che si pratica inserendo un ago nello spazio tra la 4° e la 5° vertebra lombare.

L'analisi della concentrazione di  $A\beta_{42}$  e della proteina Tau e la determinazione combinata di questi marcatori presenti nel liquido cerebrospinale (effettuata tramite il metodo ELISA) permette di incrementare la sensibilità e la specificità della diagnosi fornendo un dato di laboratorio che, associato alla clinica del paziente, può aiutare il clinico ad individuare quali soggetti affetti da deficit cognitivi e da alterazioni neurologiche evolveranno verso AD o verso altre forme di demenza. 14 pazienti si sono

sottoposti a rachicentesi.

### Analisi statistica

L'analisi statistica è stata svolta utilizzando il T-test (per individuare eventuali differenze tra le medie) e il coefficiente di correlazione di Pearson.

## Risultati

La presenza di ipometabolismo prevalentemente frontale rilevata all'esame PET (nfPPA) correla positivamente con la presenza di aprassia del linguaggio ( $q=0.620$ ;  $p=0.025$ ) e con l'agrammatismo ( $q=0.920$ ;  $p=0.011$ ). Aprassia del linguaggio ed agrammatismo correlano positivamente ( $q=0.463$ ;  $p=0.015$ ) tra loro.

L'agrammatismo è presente solo nel 23% dei pazienti con atrofia parietale, mentre nell'88% del gruppo di pazienti con atrofia prevalente frontale (nfPPA) la produzione orale risulta agrammatica. La presenza del deficit di aprassia del linguaggio è presente esclusivamente nel gruppo di pazienti con diagnosi di afasia progressiva non fluente/agrammatica.

Clinicamente l'eloquio agrammatico di un paziente che descrive stimoli visivi complessi si caratterizza per una riduzione e semplificazione delle strutture grammaticali: i verbi, anche se presenti, appaiono in forme non declinate (generalmente all'infinito o alla terza persona singolare del presente indicativo), pronomi, preposizioni ed altre parole di classe chiusa tendono ad essere omessi; a volte l'ordine delle parole risulta alterato.

La presenza di aree atrofiche/ipometaboliche predominanti a livello temporale sinistro (sPPA) correla inoltre positivamente con punteggi patologici nella prova di denominazione di stimoli visivi (Prova di Sartori) ( $q=0.681$ ;  $P=0.005$ ), mentre non è stata rilevata nessuna correlazione significativa con la presenza di disgrafia ( $q=-0.248$ ;  $P=0.274$ ).

La presenza di atrofia/ipometabolismo a carico dell'emisfero parietale sinistro correla positivamente con punteggi al di sotto del range normativo ottenuti nelle prove di ripetizione, soprattutto nel caso di frasi complesse ( $q=-0.509$ ;  $P=0.037$ ).

Nessuna correlazione significativa è stata rilevata tra la presenza di atrofia temporale ed il punteggio ottenuto alla prova valutante le capacità di scrittura ( $q=0.165$ ;  $P=0.527$ ). Neppure la compromessa capacità di comprensione, sia di parole isolate che di ordini di complessità crescente, ed il riscontro di aree atrofiche in sede temporale, sono risultate correlate significativamente ( $\rho=-0,102$ ;  $p=0.779$ ).

L'assenza di correlazioni significative permette la possibilità di comprendere la clinica e la neuropsicologia di una variante di PPA: innanzitutto è possibile che la compromissione di tali funzioni cognitive (per esempio la capacità di scrittura e di comprensione), pur rappresentando uno tra i criteri cardine della diagnosi di sPPA, si manifesti negli stadi più avanzati della patologia e non nella fasi iniziali della progressione. La progressione e l'eventuale modificarsi di tali punteggi sarà dunque da verificare nel corso dei controlli longitudinali.

Inoltre, il numero di pazienti del campione non è sufficientemente elevato per raggiungere una significatività statistica.

I valori ottenuti dall'analisi dei parametri liquorali ( $A\beta_{42}$ , Ttau e Ptau) sembrano confermarne l'utilità nei criteri diagnostici di Gorno Tempini (2011), secondo i quali un valore di beta-amiloide basso e un valore alto di Tau sono indicatori di Malattia di Alzheimer. Come abbiamo visto nell'introduzione la variante logopenica della PPA, nella maggior parte dei casi, si presenta con una patologia di base di tipo AD.

## Conclusioni

Nel 2011 una Consensus Conference ha proposto dei criteri diagnostici per una nuova classificazione delle PPA e delle sue tre varianti, utilizzando come punto di partenza i criteri esistenti in letteratura (Mesulam, 2003) e la loro integrazione alla luce delle informazioni fornite dalle più recenti strumentazioni disponibili (neuroimmagini, dosaggio liquorale, affinamento delle tecniche neuropsicologiche) (Gorno Tempini et. al. 2011). Affinché la diagnosi di PPA sia verosimile, l'insorgenza del disturbo linguistico deve apparire insidiosa e dall'andamento ingravescente; l'afasia deve essere evidente sia nel linguaggio spontaneo che in seguito ad una valutazione neuropsicologica e deve rappresentare, almeno nella fase iniziale, il sintomo d'esordio, nonché il segno clinico più evidente. L'autonomia nelle attività di base ed in quelle strumentali della vita quotidiana deve essere preservata, più che negli esordi di altre forme dementigene, ad eccezione di quelle attività strettamente correlate all'utilizzo del linguaggio. Tutte le altre funzioni cognitive dovrebbero risultare coinvolte solo successivamente: l'afasia rappresenterà comunque il deficit cognitivo più evidente e caratterizzante per tutta la durata della malattia.

La classificazione in una delle tre possibili varianti (nfPPA, sPPA e lPPA) si sviluppa su tre differenti livelli d'indagine: quello basato sull'evidenza clinica e l'assessment neuropsicologico, quello supportato dalle tecniche di neuroimmagine e quello attraverso l'analisi dei biomarcatori liquorali.

E' noto infatti che il dosaggio di alcuni indici liquorali (A $\beta$ 42, Ttau e PTau) e la presenza di aree atrofiche/ipometaboliche relativamente localizzate, abbiano un'alta sensibilità e

specificità nell'individuare i soggetti con PPA e discriminarli dalla popolazione sana.

La neuropsicologia e un'attenta osservazione clinica neurologica permette di individuare pattern di presentazione della sintomatologia. Dai risultati del nostro lavoro le tre forme di afasia appaiono, come già sottolineato in letteratura (Amici et. al. 2007) ben caratterizzate, con qualche eccezione: per la variante logopenica della PPA (i rilievi di neuroimmagini mostrano solitamente atrofia delle regioni parietali con prevalenza a sinistra) abbiamo un deficit di ripetizione di frasi, frequenti errori fonologici e un eloquio con difficoltà di recupero lessicale, anomie; l'eloquio è quindi scarsamente fluente e risulta di facile sovrapposizione, ad un esame poco approfondito, all'eloquio del paziente con nfPPA; tuttavia la differenza c'è, e risiede sia nell'esordio della sindrome, più frequentemente di tipo anomico che nella mancanza di aprassia del linguaggio o di agrammatismo. Questi due ultimi sintomi sono invece quelli caratterizzanti la forma non fluente/agrammatica appartenente, come risulta da un esame della letteratura (Villa et. al. 2011), ad uno spettro eziopatologico di tipo Tau (le neuroimmagini mostrano atrofia/ipometabolismo del lobo frontale sinistro). La forma logopenica invece sembra associata con la proteina Tau e soprattutto con patologie di tipo Alzheimer, coinvolgenti quindi la proteina beta-amiloide (la IPPA spesso viene indicata come la variante linguistica dell'Alzheimer, insieme all'atrofia corticale posteriore che viene definita (Beaufils et. al. 2014), variante agnosico-percettiva dell'Alzheimer, poiché sono stati individuati depositi di beta-amiloide in pazienti con PCA in seguito ad un esame patologico post-mortem). E' interessante notare come le due sindromi, pur avendo aree lesionali differenti (anteriore per la nfPPA, posteriore per la IPPA) appaiono clinicamente spesso simili. Non è sempre semplice e

purtroppo non esistono al momento test neuropsicologici sensibili per la valutazione dell'aprassia del linguaggio, che viene discriminata in modo molto soggettivo e il suo riconoscimento affidato all'esperienza clinica dell'osservatore. Infine, la variante semantica della PPA: viene considerata una patologia a sé, i cui confini e pattern di presentazione sono ben delimitati ed individuabili fin dall'analisi delle neuroimmagini (atrofia/ipometabolismo temporale anteriore maggiormente interessante l'emisfero sinistro), passando per la testistica neuropsicologica (disturbo di comprensione di singole parole e di riconoscimento degli oggetti, alessia e agrafia, eloquio fluente ma a tratti confabulante), sintomatologia neuropsichiatrica (irritabilità, apatia, disinibizione, iperoralità) e un substrato patologico più frequentemente di tipo TDP-43.

La ricerca in questi anni si sta orientando su diversi fronti: lo sviluppo di farmaci disease-modifying e sintomatici; l'individuazione dei biomarcatori (es. depositi di Tau) e delle basi genetiche delle patologie dello spettro FTLN (es. TDP-43), all'interno del quale cadono anche le afasie progressive, al duplice fine di diagnosticare con molti anni di anticipo lo sviluppo della patologia e il conseguente intervento tempestivo farmacologico ed educativo sul disturbo; la conoscenza delle influenze ambientali ed epigenetiche nello sviluppo delle patologie neurodegenerative.

La neuropsicologia è uno strumento essenziale nelle fasi d'esordio della patologia in cui i pattern sono estesi a poche funzioni cognitive e il suo compito è l'individuazione della sindrome. Il suo utilizzo è diffuso e centrale in tutti i criteri diagnostici quale strumento valutativo. Continuare ad affinare le caratteristiche psicometriche e i costrutti neuropsicologici, sulla base delle innovazioni delle scienze neurologiche, è un impegno



attuale e fondamentale. Le prospettive future sono l'ampliamento del campione di soggetti analizzati negli aspetti neuropsicologici, di neuroimmagine, dei profili liquorali e genetici, al fine di costruire procedure diagnostiche più specifiche e rapide.

## Bibliografia

Amici S., 'An overview on Primary Progressive Aphasia and its variants'. *Behavioural Neurology* 17 2006, 77–87;

Arighi A, Fumagalli GG, Jacini F, Fenoglio C, Ghezzi L, Pietroboni AM, et al. (2012): Early onset behavioural variant Frontotemporal dementia due to the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: psychiatric clinical presentations. *J Alzheimers Dis* 31: 447-452.60;

Artero S., Tierney M.C., Touchon J., Ritchie K., 'Predictor of transition from cognitive impairment to senile dementia: a prospective, longitudinal study.' *Acta Psychiatrica Scandinava* 2003, 107: 390-393;

Assal F, Cummings JL (2002): Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Curr Opin Neurol* 15: 445-450.10;

Baroni M. R., (2003), 'I processi psicologici dell' invecchiamento', *Carocci* (capitolo 4);

Beaufils E., Ribeiro M.J., Vierron E., Vercouille J., Doufur-Renfray D., Cottier J.P., Camus V, Mondon K, Guilloteau D. and Hommet C. (2014). The pattern of brain amyloid Load in Posterior Cortical Atrophy using (18)F-AV45: Is amyloid the principal actor in the disease? *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. Nov 11; 4(3):431-441;

Becker J.T., (1988), 'Working memory and secondary memory deficits in Alzheimer's disease', *Journal of clinical and Experimental Neuropsychology*, 10: 739-753;

Basso, A., Capitani, E., Laiacona, M., (1987) *Functional Neurology*, 2, 189-194;

Basso A., Ciurli, Marangolo, (1990) *Esame del Linguaggio II. Ed. OS*;

Benton L., (1987) M.A.E. 'Multilingual Aphasia Examination': Problems of tests construction in the field of aphasia. *Cortex*, 3: 32-58;

Blennow K., Hampel H., 'CSF marker for incipient Alzheimer's disease' *Lancet Neurology* (2003); 2: 605-13;

Caramazza A., (1988): 'Some aspects of Language Processing Revealed Through The analysis of acquired Aphasia: The lexical system'. *Ann.Rev. Neurosci*,11:395-421;

De Renzi E., Vignolo L.A., (1962) 'The Token Test: a sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics'. *Brain*, 85: 665-678 ;

De Renzi E., Pieczuro A., Vignolo L.A., (1966) 'Oral apraxia and apraxia'. *Cortex* 2:50-73;

De Renzi E., Faglioni C., (1996) 'Aprassia'. In *Manuale di Neuropsicologia* a cura di Denes G., Pizzamiglio L., Ed. Zanichelli, Bologna ;

Delecluse F, Anderson AR, Waldemar G, et al., (1999) 'Cerebral blood flow in progressive aphasia without dementia: case report using 113xenon inhalation, technetium 99m hexamethylpropyleamine oxime and single foton emission computerized tomography'. *Brain*; 113(5): 1395-404;

Dubois B., Feldman H. H., Jacova C., DeKasky S.T., Barbergen-Gateau P., Cummings J., Delacourte A., Galasko D., Gauthier S., Jicha G., Magura K., O'Brien J., Pasquier F., Robert P., Rossor M., Salloway S., Stern Y., Viesser P. J., Scheltens P., (2007) 'Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria' *Neurology*, 6: 734-746;

Floris G, Borghero G, Cannas A, Di Stefano F, Costantino E, Murru MR, et al. (2012): Frontotemporal dementia with psychosis, parkinsonism, visuo-spatial dysfunction, upper motor neuron involvement associated to expansion of *C9ORF72*: a peculiar phenotype? *J Neurol* 259(8): 1749-1751.57;

Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.,(1975), 'Mini-Mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical' *Journal of Psychiatric Research* 12: 189-198;

Galimberti D, Fenoglio C, Serpente M, Villa C, Bonsi R, Arighi A, et al. (2013): Autosomal Dominant Frontotemporal Lobar Degeneration Due to the C9ORF72 Hexanucleotide Repeat Expansion: Late-Onset Psychotic Clinical Presentation. *Biol Psychiatry* 74: 384–91;

Gorno-Tempini M.L. et al., (2005) 'Cognition and Anatomy in Three Variants of Primary Progressive Aphasia'. *Ann Neurol*, 2004; 55(3): 335–346;

Gorno-Tempini M.L. et al., (2011) 'Classification of primary progressive aphasia and its variants'. *Neurology* 2011; 335–346;

Graham J.E., Rockwood K., Beattie B.L. et al. 'Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population' *Lancet* 1997; 349: 1793- 6;

Grober E., Bushke H., 'Genuine memory deficit in dementia' *Dev Neuropsychol* 2006; 3: 13-36;

Hu Y. Y, He S. S., Wang X. C., et al., 'Elevated levels of phosphorylated neurofilament proteins in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients', *Neurosci Lett* 2002; 320: 156-60;

Jack C.R. Jr., 'Magnetic resonance imaging.' In: Petersen R.C. ed *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease* New York: Oxford University Press. Inc., 2003: 105-32;

Kertesz A, Hudson L, Mackenzie IRA, et al. The pathology and nosology of primary progressive aphasia. *Neurology* 1994;44:2065-72;

Larrieu S., Letenneur L., Orgogozo J.M., et al., 'Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population – based prospective cohort' *Neurology* 2002; 59: 1594-9;

Levy R., 'Aging-associated cognitive decline' *Int Psychogeriatric*, 1994; 6: 63-8;

Lawton M.P., Brody E.M., 'Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living.', *Gerontologist*, 9:179-186;

Masson 'DSM-IV Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali', 1999;

Masur D.M., Fuld P.A., Blau A.D., Tal L.J., Levin H.S., Aronson M.K., (1989) 'Distinguishing normal and demented elderly with selective reminding test.', *Journal of clinical and Experimental Neuropsychology*, 11: 615-630;

Mesulam, 'Primary Progressive Aphasia' *Ann Neurol* 2001; 425–432;

Mesulam MM, Grossman M, Hillis A, Kertesz A, Weintraub S. 'The core and halo of primary progressive aphasia and semantic dementia'. *Ann Neurol* 2003; 54 (Suppl 5): S11;

Mesulam MM (1982): Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology* 11: 592-598.19;

Motter R., Vigo-Pelfrey C., Kholodenko D., et al., 'Reduction of betamyloid peptide-42 in the cerebrospinal fluid of patient with Alzheimer's disease' *Ann Neurol* 1995; 38:643-48;

McKhann G., et al., 'Criteri clinici (NINCDS-ADRDA) per la diagnosi di Malattia di Alzheimer' *Neurology* 1984; 34: 939-44;

Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. (1998): Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51(6): 1546-1554.8;

Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. (2006): Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314: 130-133.55;

Pick A (1892): Über die Beziehungen der senilen atrophie zur aphasie. *Prager Medizinische Wochenschrift* 17: 165-167.11;

Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. (2011): Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134: 2456-2477.22;

Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR (2002): The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 58: 1615-1621.34;

Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, et al. 'Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia'. *Neurology* 2002; 58: 198-208;

Scheltens P., Fox N., Barkhof F., De Carli C., 'Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion.' *Lancet Neurology* 2002; 1: 13-21;

Snowden J.S., Goulding, P.J. y Neary, D., 'Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy'. *Behavioural Neurology*, 2, 1989; 167-182;

Snowden J.S. y Neary, D., 'Progressive language dysfunction and lobar atrophy'. *Dementia*, 1989 - 4, 226-231;

Spinnler H., Dalla Sala S., (1996), 'Il concetto di "Demenza" e l'approccio diagnostico



SDAT essa', in Denes G., Pizzamiglio L., *Manuale di neuropsicologia. Normalità e patologia dei processi cognitivi* (seconda edizione), Zanichelli, (capitolo 30);

Spinnler H., Tognoni, G., (1987), 'Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici', in *The Italian Journal of Neurological Science*, suppl. 8;

Stuart A., Hamilton I., (2000), 'The psychology of ageing, an introduction', *Kingsley, London* (3th edition);

Villa C, Ghezzi L, Pietroboni AM, Fenoglio C, Cortini F, Serpente M, et al. (2011): A novel MAPT mutation associated with the clinical phenotype of progressive nonfluent aphasia. *J Alzheimers Dis* 26: 19-26.40;

Wepman E., Jones R., (1983) 'Language modalities test for aphasia'. Da Schindler O. *Breviario di patologia della comunicazione*. Vol.II parte 1.Ed. Omega, Torino;

Wernicke C., (2007) 'Der aphasische Symptomenkomplex'. Breslau, Cohn und Weigert, Cit. in Ladavas E. , Berti A., *Neuropsicologia*. Ed Il Mulino, Bologna.