

ROMA

17-18 marzo 2026

NEUROYoung ^{5th edition}

next generation in neurologia

Diagnosi precoce di decadimento cognitivo a genesi neurodegenerativa: diagnosi differenziale tra malattia di Alzheimer e demenza fronto temporale

- Dr.ssa Laura De Togni, direttrice UOC Neurologia Villafranca (VR)
- Dr.ssa Silvia Olivato, specialista in Neurologia UOC Neurologia Villafranca (VR)
- Centro per i Disturbi Cognitivi e Demenza (CDCD)

maschio 66 anni
diploma di geometra (scolarità 13 anni)
coniugato una figlia adottiva
nessuna familiarità per demenza

A marzo 2022, dopo infezione da SarsCov 2 paucisitomatica, la moglie nota difficoltà a carico della memoria di fissazione, rallentamento ideo-motorio

Alterazioni comportamentali: sedentario, tono dell'umore fluttuante, ipersonnia diurna, iperfagia specie per i dolci con conseguente incremento ponderale (20Kg - ora obeso)

Visita psichiatra a febbraio 2023: non posta indicazione farmacologica, richiesta valutazione cognitiva.

Prima valutazione al CDCD a marzo 2023

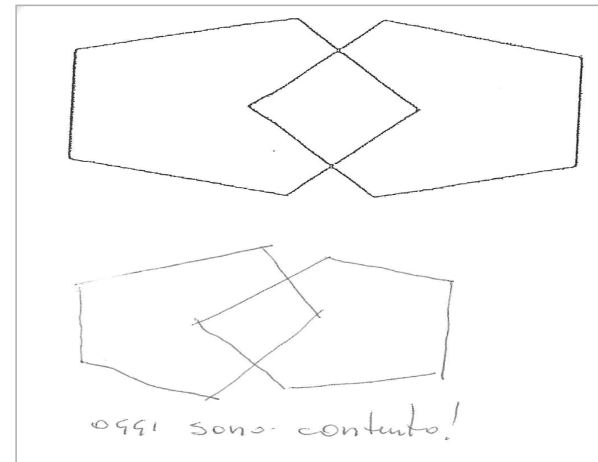
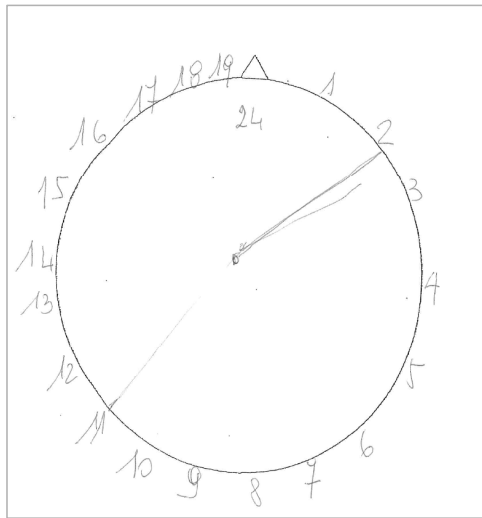
Esami ematochimici (aprile 2023): glicemia 111 mg/dl, Hb glicata 5,9%, colesterolo tot 233 mg/dl, **trigliceridi 428 mg/dl**, TSH 4,34, FT4 nella norma, **ALT 61 mg/dL**, **GGT 72 mg/dl**, ipovitaminosi D e B12. Nella norma emocromo, folati, creatinina, omocisteina, elettroforesi proteica

In giugno 2023 ricovero presso Riabilitazione Nutrizionale per obesità grave e sindrome plurimetabolica, sospetta OSAS

Facoltà	Test	p.g.	p.c.	p.e.	Giudizio di normalità
Cognitività globale	MMSE (Magni <i>et al.</i> 1996)	23/30	20.2/30	-	Deficit lieve
Apprendimento verbale	Test delle 15 parole di Rey (Carlesimo <i>et al.</i> 1996)				
	Rievocazione immediata	6/75	7.3/75	0	Fuori norma
	Rievocazione differita	0/15	-	0	Fuori norma
	Riconoscimenti	10	-	-	-
	Mancati riconoscimenti	5	-	-	-
Attenzione	Trail making test (Giovagnoli <i>et al.</i> 1996)				
	Parte A	136	123	0	Fuori norma
Linguaggio	Fluenza per lettere (Carlesimo <i>et al.</i> 1995)	3	0	0	Fuori norma
	Fluenza per categorie (Novelli <i>et al.</i> 1986)	12	-	0	Fuori norma
	Token test (Mondini <i>et al.</i> 2003)	5/5	Cut off=5	4	Nella norma
Ab. visuo-spaziali e prassiche	Clock drawing test (Sunderlan, 1989)	3/10	-	-	Fuori norma
Ragion. logico	Test di astrazione (Mondini <i>et al.</i> 2003)	4/6	Cut off=3	-	Nella norma
Prassie	Copia di disegni (Carlesimo <i>et al.</i> 1996)				
	Senza elementi di programmazione	12/12	-	4	Nella norma
	Ideomotoria ed ideativa (Mondini <i>et al.</i> 2003)	5/6	Cut off=6	0	Fuori norma
Depressione	Geriatric Depression Scale-15 (Yesavage <i>et al.</i> 1983)	4/15	Cut off>5	-	No deflessione

p.g. = punteggio grezzo	n.e. = non eseguito
p.c. = punteggio corretto	n.v. = non valutabile
p.e. = punteggio equivalente	

Luglio 2023: La valutazione neuropsicologica evidenzia un deficit cognitivo multiplo ad espressione cortico-sottocorticale con coinvolgimento delle funzioni mnestiche ed esecutivo-frontali in paziente che mantiene l'autonomia quotidiana. **ADL 6/6 IADL 5/5**



TEST DI RICONOSCIMENTO DELLE 15 PAROLE DE REY

Istruzioni: al soggetto vengono fatte 46 parole, 15 dalle quali apprese precedentemente; le rimanenti rappresentano stimoli nuovi. Compito del soggetto è riconoscere la parola già presentata.

1/6 5/7 2/3 2/6

N°	Item	Risp.	N°	Item	Risp.	N°	Item	Risp.	N°	Item	Risp.
1	Vagone	s	13	COLORE	s	15	Concilio	s	37	CINTURA	n
2	Violino	s	14	Lago	s	16	TENDA	n	38	Camino	s
3	Uomo	s	15	Notte	s	17	Pane	s	39	PAESANO	n
4	Bastone	n	16	SOLE	s	18	Feccia	s	40	Carola	s
5	TACCHINO	n	17	Brodo	s	19	Palazzo	s	41	CAPPELLO	n
6	Moneta	s	18	Giornale	s	20	Luca	s	42	GIARDINO	n
7	FINESTRA	s	19	CAFFÈ	s	21	Lira	s	43	Pagina	s
8	Tromba	s	20	SCUOLA	s	22	Fiammifero	s	44	Lampada	s
9	BARRE	n	21	FRONTE	s	23	CASA	s	45	Parete	s
10	Campagna	s	22	Letto	s	24	Albergo	s	46	Manico	s
11	Tempo	n	23	Isola	s	25	Barca	s			
12	Monte	n	24	Sera	s	26	TAMBORO	s			

Corrette: 15

Falsi riconoscimenti: 28

TEST DI FLUENZA VERBALE SEMANTICA (PER CATEGORIA)
vers Novelli et al., 1996.

Questo test esamina l'estensione e la fruibilità del patrimonio lessicale ad accesso semantico. Ai soggetti viene chiesto di dire il più rapidamente possibile la quantità maggiore di parole che vengono loro in mente e che appartengono ad una data categoria semantica.

Non vengono considerati validi:
 - le parole che non appartengono alla categoria;
 - le parole che non appartengono alla categoria "Sì".

Consegna: "Ora le chiederò di determinare la categoria. Avrà un minuto per pensare a tutte le parole che appartengono alla categoria. Punteggio: attribuire un punto ad ogni parola valida".

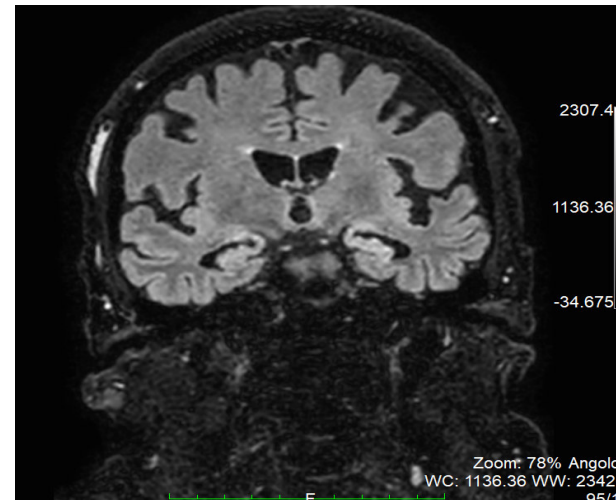
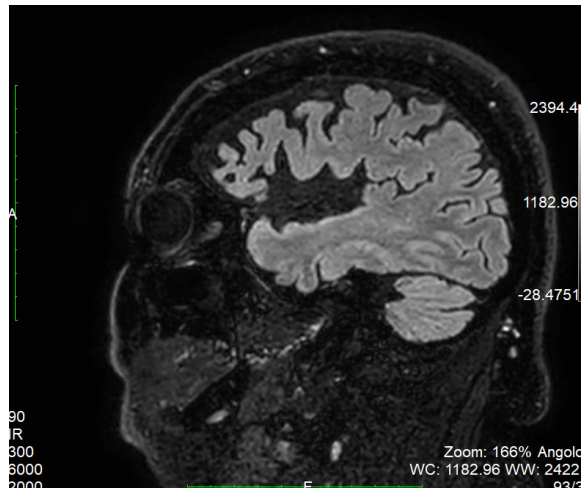
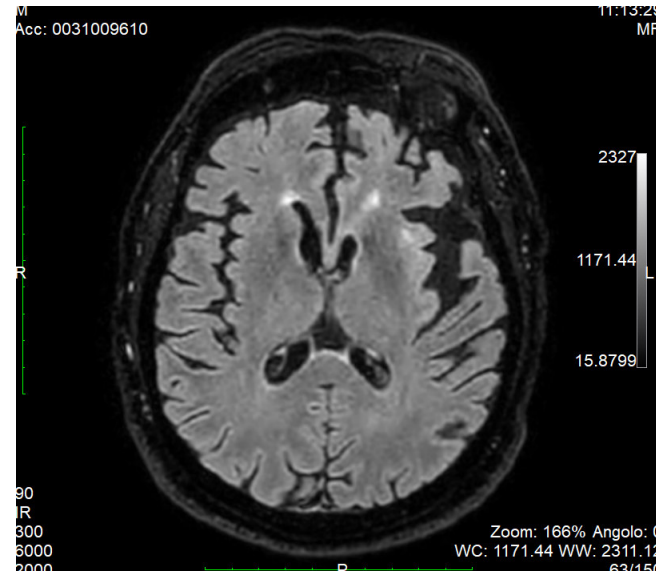
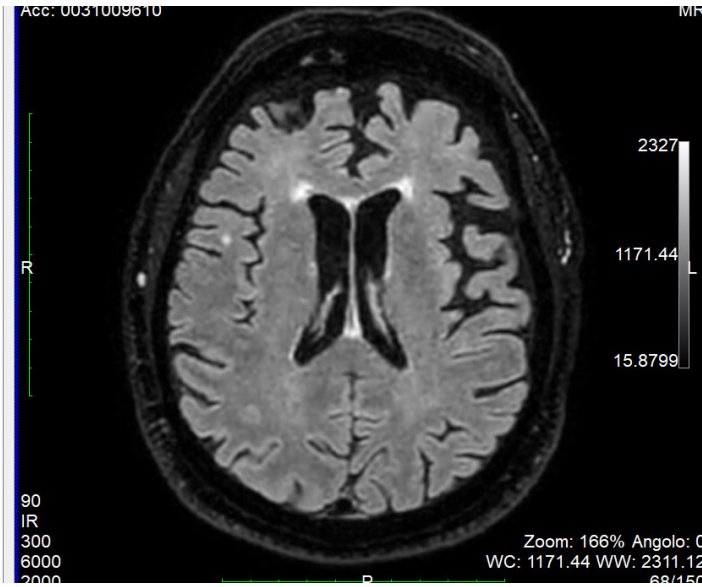
Sì	Sì				
	3	5	8	11	17
25	6	2	-2	6	8
35	7	3	-1	5	7
45	9	4	1	3	6
55	10	6	2	-2	4
65	12	8	4	0	-2
75	14	10	6	2	0

Prova Preliminare: ALBERT
as. Pino, Adeta, Quercia, Pigi

PRODUZIONE DEL SOGGETTO:

Frutti	Animali	Marche d'Auto
Prata	2bno	Audi
Prata	no	Bit
Prata	no	Wolven
Prata	Prata	
Prata		

Luglio 2023



1

RMN encefalo (aprile 2023) non visualizzabili le immagini: complesso ventricolare ampliato, dilatazione spazi liquorali base e solchi corticali. Apice tonsille cerebellari si impegna all'imbocco del forame occipitale. Non segni di ipertensione endocranica. Minimo spessore temporale 9,59 dx, sn 8,56, massima altezza ippocampale 19,54 dx, sn 18,93, altezza fessura corioidea dx 2,65, sn 2,95, ampiezza corno temporale dx 5,46, sn 4,86.

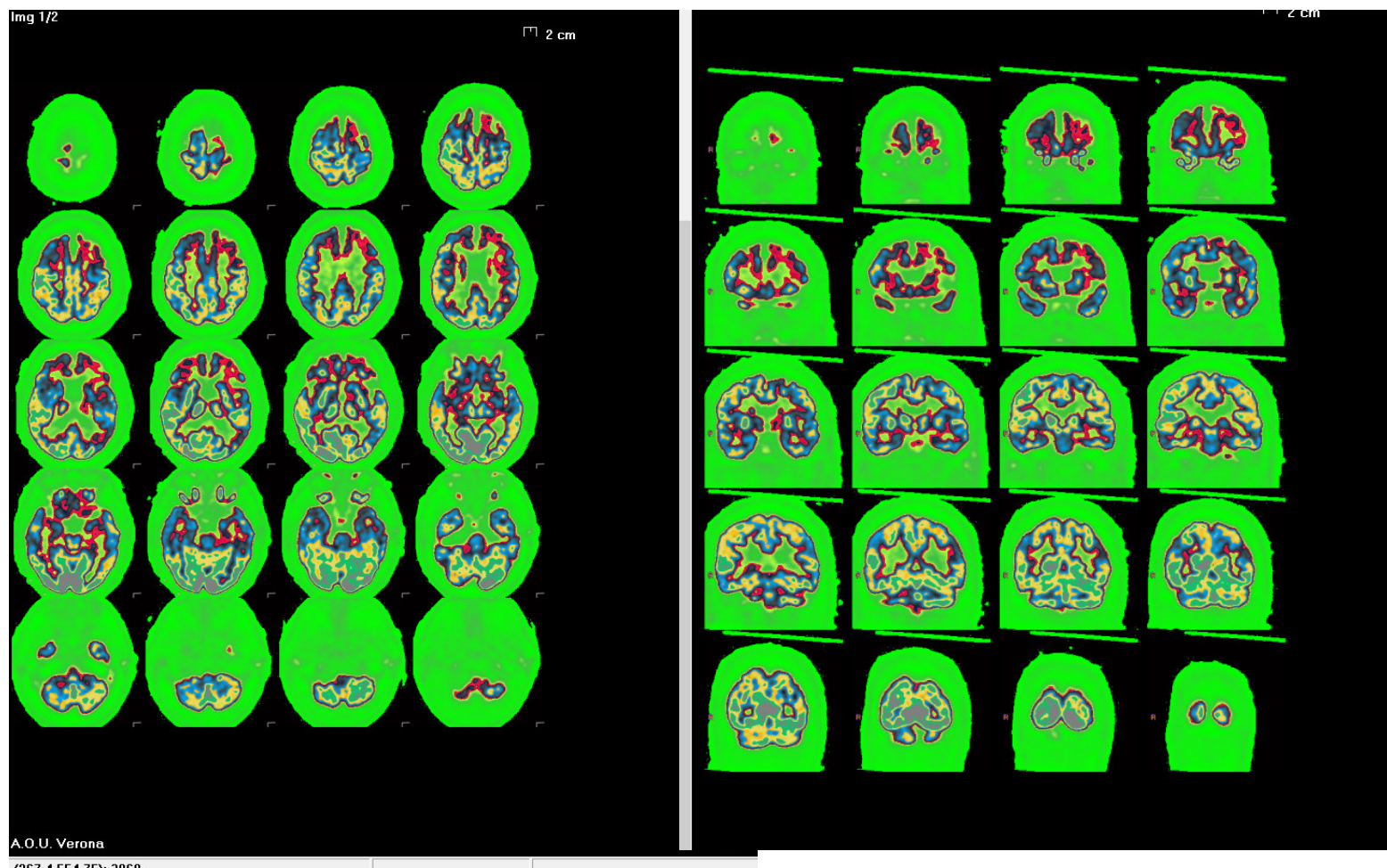
; 19/01/2026

Ipotesi diagnostiche

1) Sindrome depressiva /abulica

2) malattia di Alzheimer; variante logopenica (lvPPA)

3) demenza fronto temporale (FTD)

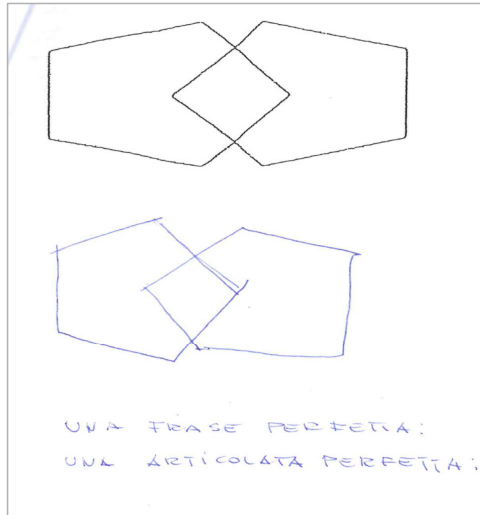


PET 18 FDG (Dicembre 2023): Marcato ipometabolismo dei lobi frontali bilateralmente sx >dx; ipometabolismo anche della corteccia temporale superiore-laterale, cingoli anteriori e posteriori

	Test	P.G.	P.C.	Cut-off
Cognitività generale	MMSE (Magni, 1996)	14/30	11.2/30	(cut-off: <24)
Memoria e apprendimento verbale	15 parole di Rey R.I. (Carlesimo, 1996)	0/75	0/75	(cut-off: >28.53)
	15 parole di Rey R.D. (Carlesimo, 1996)	0/15	0/15	(cut-off: >4.69)
	15 p Rey riconoscimenti	5	-	-
	15 p Rey mancati riconosc. -Mr	10	-	-
	15 p Rey falsi riconoscimenti -Fr	12	-	-
Attenzione	TMT-A (Giovagnoli et al. 1996)	nt	nt	(cut-off: ≥ 94)
Linguaggio	Test di Fluenza Semantica (Novelli et al. 1986)	4	4	(cut-off: ≥25)
	Test di Fluenza Fonemica (FAS) (Carlesimo et al. 1995)	0	0	(cut-off: >17.35)
Ab. visuo-spaziali e prassiche	Clock drawing test (Sunderlan, 1989)	4.5/10	-	(cut-off: <6)
Funzioni Frontali	FAB-Frontal Assessment Battery (Apollonio et al. 2005)	3/18	2.7/18	(cut-off: ≥ 13.4)
Prassia Costruttiva	Copia di disegni (Caltagirone et al. 1996)	11/12	10.8/12	(cut-off: >7.18)

p.g. = punteggio grezzo n.t. = non terminato
 p.c. = punteggio corretto _____ = punteggio corretto deficitario

Aprile 2024: Sindrome da decadimento cognitivo con iniziale impatto sulle autonomie strumentali della vita quotidiana. ADL 6/6 IADL 3/5 (dipendente negli acquisti e somministrazione farmaci)



TEST DI FLUENZA VERBALE SEMANTICA (PER CATEGORIA)

vers Novelli et al., 1986.

Questo test esamina l'estensione e la fruibilità del patrimonio lessicale ad accesso semantico. Ai soggetti viene chiesto di dire il più rapidamente possibile la quantità maggiore di parole che vengono loro in mente e che appartengono ad una data categoria semantica.

Non vengono considerati validi i punteggi ottenuti con le seguenti condizioni:
 Consegna: "Ora le chiederò di dire le parole che appartengono alla categoria..."
 Prova Preliminare: ALBERTI, PINO, ABETA, QUERCIA, PIOPPO
 Consegna: "Ora le chiederò di dire le parole che appartengono alla categoria..."
 Punteggio: attribuire un punto ad ogni parola che appartiene alla categoria."

Età	3	5	8	13	17
25	6	2	-2	-6	-8
35	7	3	-1	-5	-7
45	9	4	1	-3	-6
55	10	6	2	-2	-4
65	12	8	4	0	-2
75	14	10	6	2	0

PROVA PRELIMINARE: ALBERTI, PINO, ABETA, QUERCIA, PIOPPO

PRODUZIONE DEL SOGGETTO:

Frutti	Animali	Marche d'Auto
frutti	orso	Ed
frutti		
frutti		

TEST DI FLUENZA VERBALE FONEMICA (PER LETTERA)

Costabile G., Castellano G., Nicolini U. - Il Gruppo per la sperimentazione della lingua per il Disturbo Specifico del Linguaggio, Università di Padova, Dipartimento di Psicologia, Padova, 1995.

Questo test esamina la rapidità di produzione di parole che cominciano con una data lettera. Non vengono considerati validi i punteggi ottenuti con le seguenti condizioni:
 Consegna: "In questa prova ti chiederò di dire le parole che cominciano con la lettera..."
 Prova Preliminare: L
 Consegna: "In questa prova ti chiederò di dire le parole che cominciano con la lettera..."
 Punteggio: attribuire un punto ad ogni parola che comincia con la lettera..."

Punteggi Lettere L	Punteggi Equivalenti
< 12,5	0
da 12,5 a 21,3	1
da 21,3 a 25,15	2
da 25,15 a 34,0	3
> 34,0	4

Tempo: 60 SEC. per ogni Lettera

PRODUZIONE DEL SOGGETTO:

Lettera F	Lettera A	Lettera S

Aprile 2024

Aprile 2024: Calo ponderale di 13 kg nell'arco di un anno (ridotto l'introito di zuccheri ed aumentata l'attività motoria)

Riferito apatico, con disimpegno cognitivo ed occupazionale.

Ha abbandonato l'uso dell'auto. Ora in pensione.

Proposta terapia con Donepezil 5 mg (rifiutata)

Diagnosi clinica: ***“demenza di grado avanzato a verosimile genesi neurodegenerativa. Perdita delle autonomie strumentali per cui necessita di assistenza continua. CDR 3”***

Richiesta rachicentesi

Dominio	AD- LVppA	FTD
Esordio	lento	Precoce (50-65 aa)
Sintomi iniziali	Anomie e difficoltà nella ripetizione	Cambiamenti comportamentali o linguaggio
Linguaggio	Eloquio rallentato, anomie	Agrammatismo o perdita semantica
	Ripetizione compromessa	Ripetizione conservata
	Fonologia alterata	Fonologia preservata
Comprensione	Preservata inizialmente	ridotta
Memoria episodica	Compromessa precocemente	Preservata nelle fasi iniziali
Funzioni esecutive	Compromesse tardivamente	Compromesse precocemente
Comportamento	Inizialmente conservato	Compromesso precocemente
Test NPS	Deficit di memoria verbale e working memory	Deficit esecutivi precoci
Neuroimaging	Atrofia temporo-parietale sx	Atrofia frontale bilaterale e/o temporale anteriore
FGD-PET	Ipometabolismo tp	Ipometabolismo ft
Biomarkers liquorali	↓Aβ42, ↑tau e p-tau	-
Patogenesi	amiloide+tau	Tau, TDP-43, Fus

Analisi del liquor:

DOSAGGIO MARCATORI DI NEURODEGENERAZIONE	
Proteina Tau totale: 366 pg/ml	(>350 pg/ml)
Phospho Tau 181: 35 pg/ml	(>56 pg/ml)
β -Amiloide 1-42: 929 pg/ml	
β -Amiloide 1-40: 9051 pg/ml	
RATIO β -Amiloide 1-42/1-40: 0.103	(<0.069)
RATIO β -Amiloide 1-42/P-Tau 181: 26.5	(<7)

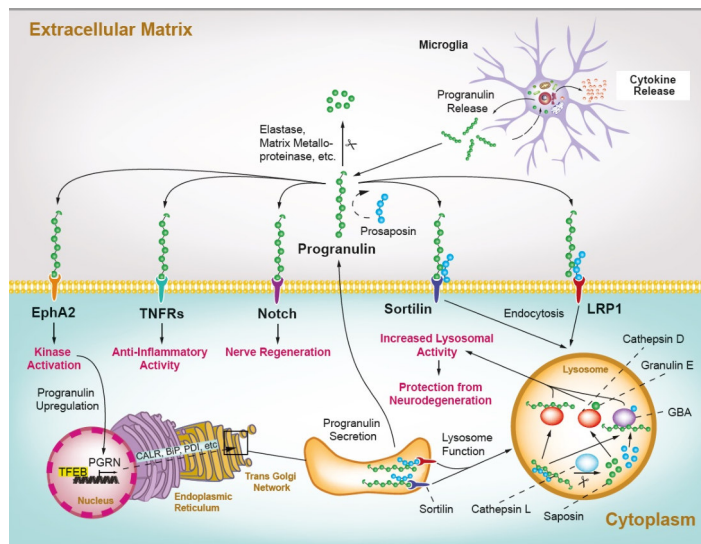
- Amiloidosi ($A\beta_{42}$, $A\beta_{42}/A\beta_{40}$)
- Taupatia (pTau181)
- Neurodegenerazione (Ttau)

Nella AD \uparrow pTau \downarrow $A\beta_{42}/A\beta_{40}$

P-Tau 181 sensibile e relativamente specifico di MA

Dosaggio progranulina: 11,48 ng/mL (valori patologici < 61 ng/mL)
Valore indicativo di possibile mutazione del gene PGRN

Una mutazione del gene PGRN sul cr 17q21.31 attiva un mRNA nosense che comporta una significativa riduzione dei livelli di proteina PGRN e perdita di funzione



La **Progranulina** è una proteina che promuove la sopravvivenza neuronale, la crescita dei neuriti. Si lega a recettori di membrana veicolando vie di attivazione di fattori di crescita neuronali, regola inoltre endocitosi lisosomiale

DEMENZA FRONTO-TEMPORALE

Da mutazione Gene PGRN

- atrofia marcata dei lobi frontali e temporali
- accumulo di microtubuli formati da proteina tau associata a due proteine che legano RNA, **TDP-43** (> 50% dei casi di FTD) e **FUS**
- le due principali mutazioni genetiche che determinano la FTLD- TDP sono le mutazioni a carico del gene della Progranulina (5-10% dei casi totali ma 25% dei casi con familiarità) e C9ORF (13-25% dei casi)
- altre mutazioni meno frequenti a carico dei geni:

Tank-binding Kinasi (TBK1); TARDBP; DCNT1; VCP; ATXN2;
uBQLN2; MATR3; HNRNPA1/B2 e OPTN

Journal of Neuroinflammation (2007) Progranulin in frontotemporal lobar degeneration and neuroinflammation Ahmed Z et al

Curr Opin Neurobiol (2022) Neuroimmune dysfunction in frontotemporal dementia: Insights from progranulin and C9orf deficiency Hashimoto K et al

FISIOPATOLOGIA FTD Da mutazione Gene PGNR

Una mutazione del gene PGNR comporta una **riduzione dei livelli di proteina:**

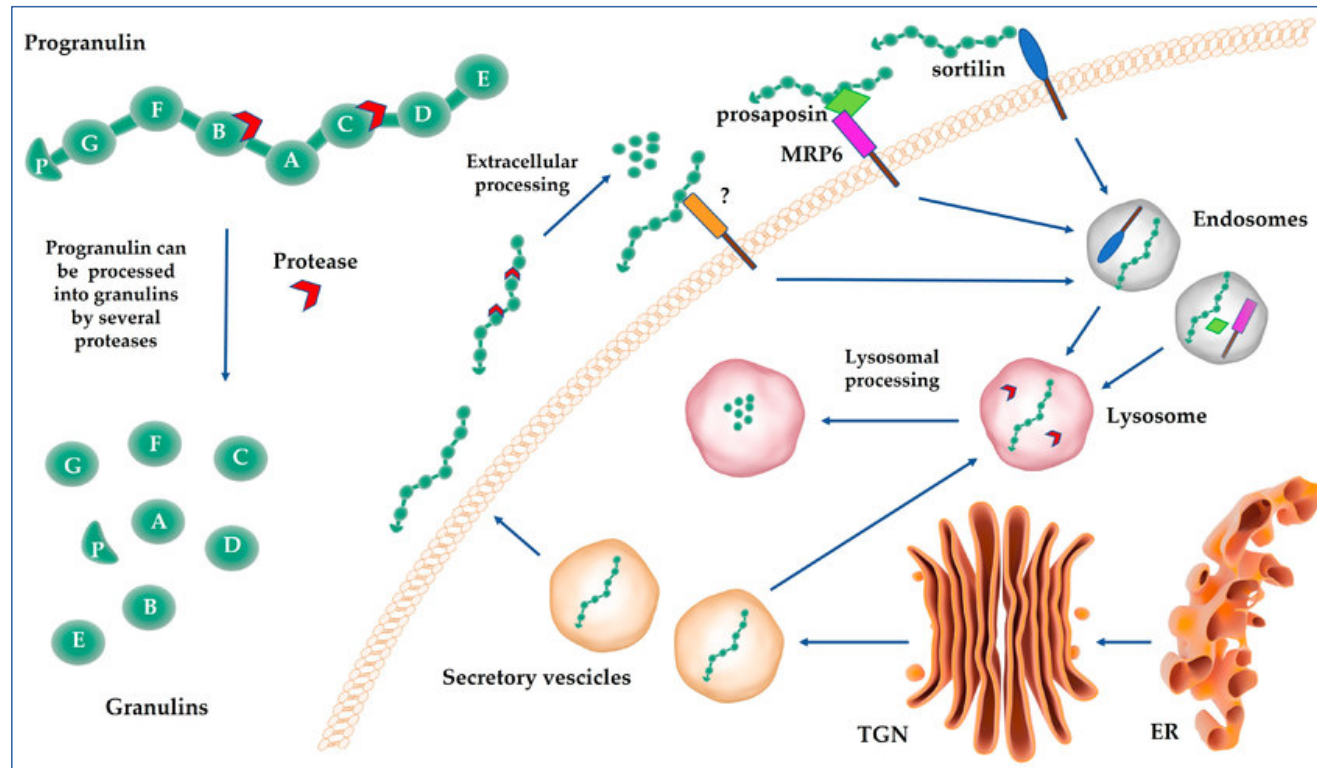
- *disfunzione dell'immunità innata* in diversi organi (milza, fegato ed encefalo)
- nei modelli murini i macrofagi Grn *-/-* producono *più citochine proinfiammatorie* e sono maggiormente esposti ad infezioni (es L. monocitogenes)
- gli stessi modelli mostrano *espansione della microglia* dipendente dall'età e risposte microgliali intensificate nel danno indotto da tossine
- a livello encefalico i danni sono più evidenti nella microglia dei *circuiti talamocorticali e nella sostanza bianca cerebellare*, portando a disturbi ossessivo-compulsivi ed instabilità posturale
- si ipotizza inoltre che una *persistente attivazione microgliale* possa contribuire alla formazione di microaggregati proteici TDP-43

Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17 Nature, 442 (2006), pp. 916-919

Progranulin functions as a neurotrophic factor to regulate neurite outgrowth and enhance neuronal survival J Cell Biol, 181 (2008), pp. 37-41

Microglial NFkappaB-TNFalpha hyperactivation induces obsessive-compulsive behavior in mouse models of progranulin-deficient frontotemporal dementia Proc Natl Acad Sci U S A, 114 (2017), pp. 5029-5034

Thalamo-cortical network hyperconnectivity in preclinical progranulin mutation carriers Neuroimage Clin, 22 (2019), p. 101751



Il deficit delle proteina progranulina comporta inoltre **accumulo di Lipofuscina** (miscela altamente ossidata di proteine, lipidi e carboidrati) a livello delle membrane lisosomiali fino ad **alterare il processo di endocitosi** → aumenta lo stress ossidativo e contribuisce alla **disfunzione e degenerazione cellulare**, soprattutto nei neuroni.

Possibile segno precoce di malattia: accumulo di lipofuscina a livello retinico

Maggio 2025: peggioramento cognitivo

Linguaggio sempre più ridotto

caratterizzato sia da deficit di produzione

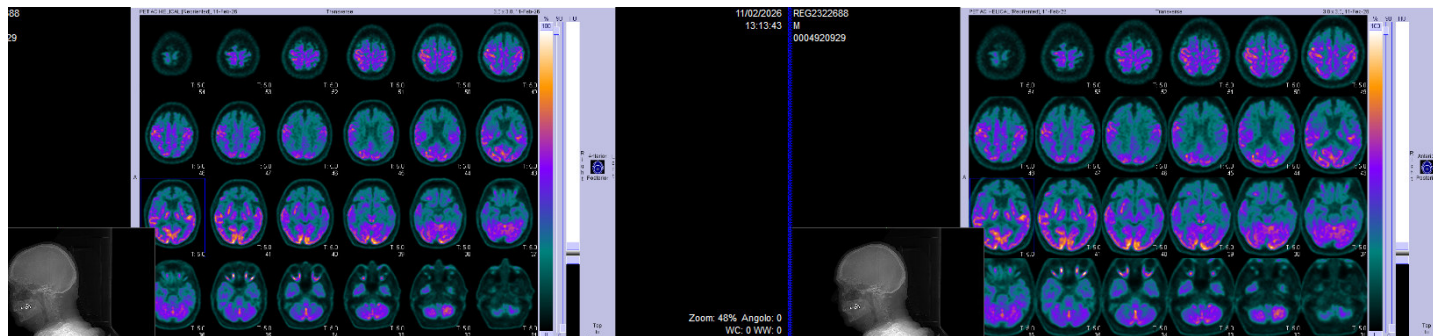
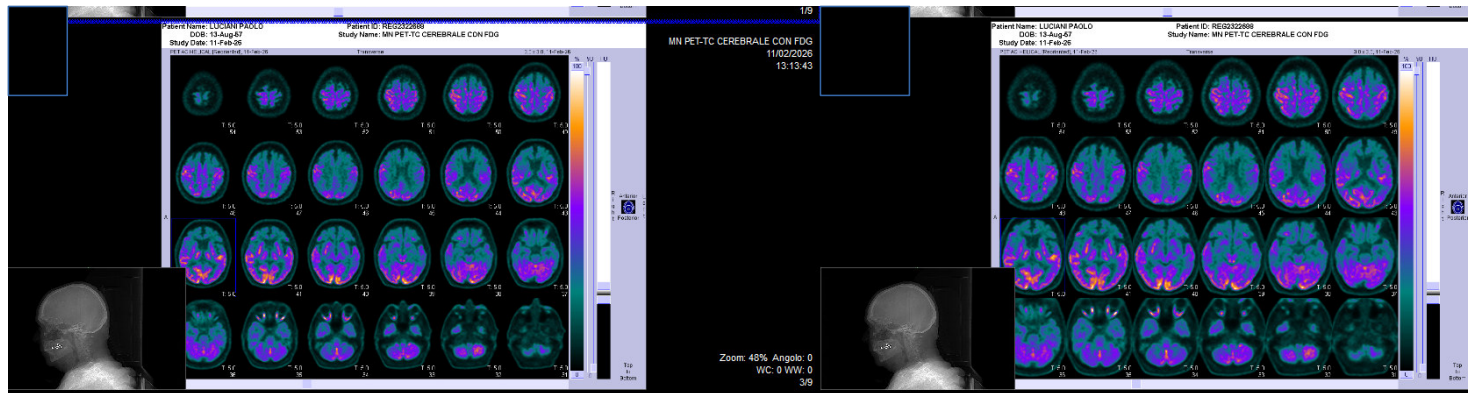
che comprensione ed ecolalia

Sottoposto a training stimolazione individuali che di gruppo

Aumentato Vortioxetina a 15 gtt senza benefici

Ottobre 2025:

Quadro cognitivo: MMSE: 6/30. ADL: 6/6 IADL: 1/5 (uso del telefono)



PET 18 FDG (febbraio 2026): Marcato ipometabolismo dei lobi frontali, parietali e temporali e del nucleo caudato bilateralmente; conservato il metabolismo della restante corteccia cerebrale, cerebellare e sottocorticale



.....*grazie dell'attenzione*
!!