

# Sindromi amnesiche transitorie



Anna Rosa Casini

# Sindromi amnesiche

Disturbi della memoria che si manifestano in assenza di altri sostanziali deficit cognitivi, non dovuti a demenza o delirium, e che rappresentano un declino rispetto al livello funzionale precedentemente conseguito

## Coinvolgimento elettivo della memoria episodica

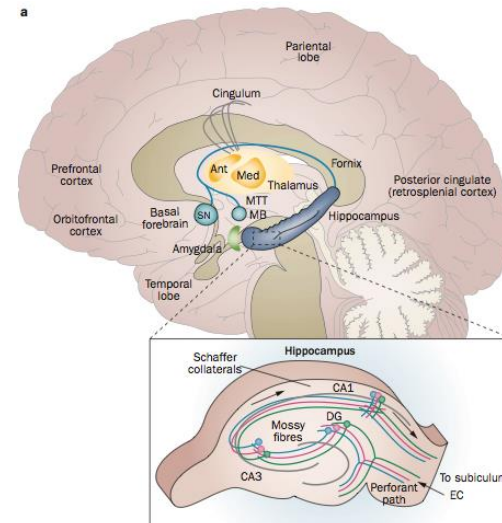
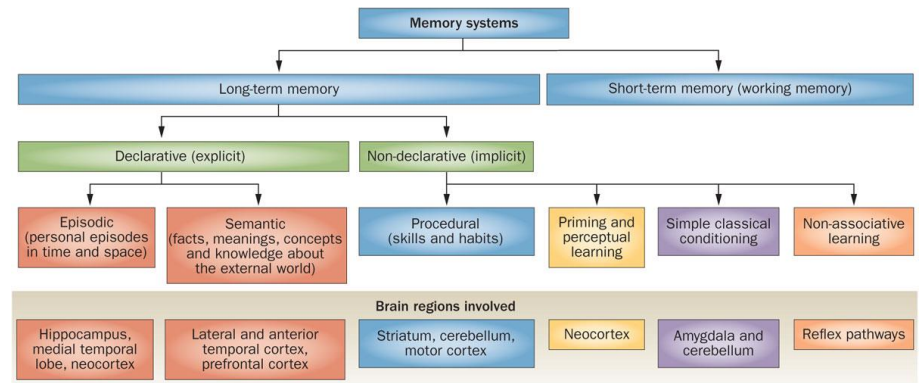
**Amnesia anterograda:** incapacità ad acquisire e registrare nuove informazioni successivamente all'insorgenza della patologia

**Amnesia retrograda:** incapacità a riportare alla coscienza engrammi relativi ad eventi precedenti il fatto morboso che l'ha causata, spesso con gradiente temporale (legge di Ribot)

**Amnesia prospettica:** incapacità a ricordare di compiere una futura azione

## Memoria implicita e memoria a breve termine (working memory) apparentemente intatte

Interruzione dei network cerebrali che sottendono il normale funzionamento della memoria, in particolare: ippocampo, lobo temporale mediale, diencefalo e vie di connessione



Schematic drawing of the principal connections between brain regions that support episodic memory

# Medical, substance-related, psychiatric, and iatrogenic causes of amnesic disorders

(Markowitsch & Staniloiu, Lancet 2012;380:1429-40)

## Medical

- Head injury (closed or penetrating)
- Stroke (ischaemic or haemorrhagic)
- Aneurysmal bleeding (subarachnoid haemorrhage) or aneurysm surgery
- Medial temporal lobe epilepsy
- Intracranial tumour
- Limbic encephalitis due to infections, of paraneoplastic origin, or associated with autoimmune diseases or encephalitis associated with antibodies against NMDA-receptor
- Neurosyphilis
- Vitamin deficiencies (vitamin B1 deficiency)
- **Transient global amnesia**
- Transient epileptic amnesia

## Substance-related

- Chronic alcohol misuse/vitamin B1 deficiency (Korsakoff's syndrome)
- Drug misuse: anxiolytics (benzodiazepines), sedative-hypnotics (barbiturates, zolpidem)
- Anticholinergics

## Psychiatric

- Dissociative amnesia
- Dissociative fugue
- Dissociative identity disorder (multiple personality disorder)
- Dissociative trance disorder

## Iatrogenic

- Drug side-effects—eg, of anticholinergic drugs including antidepressants, antipsychotics, or antiparkinsonian agents with anticholinergic properties (eg, benztropine), and anaesthetics
- Surgical procedures on brain
- Electroconvulsive therapy

# Amnesia globale transitoria (TGA)

## **Benon (1909): *Ictus amnésique***

Stato clinico psicopatologico ad esordio acuto e di breve durata, con diffusa ed estesa amnesia retro-anterograda

## **Bender (1956)**

Descrizione di 12 pazienti con improvvisa incapacità a formare nuove memorie per più di pochi secondi, accompagnata da amnesia retrograda

## **Guyotat e Curion (1956)**

Caratteristiche epidemiologiche in 16 pazienti

## **Fisher e Adams (1964): *Transient global amnesia***

Incidenza: 3 - 8 casi per 100.000 persone

Età di insorgenza: 50-70 anni

Uguale distribuzione nei due sessi

Tasso di recidiva annuale: 6 -10%

## Criteria diagnostici (Hodges & Caplan)

**Presenza di amnesia anterograda, testimoniata da un osservatore**

Assenza di obnubilamento della coscienza o perdita dell'identità personale

Compromissione cognitiva limitata alla amnesia

Nessun segno focale neurologico o epilettico

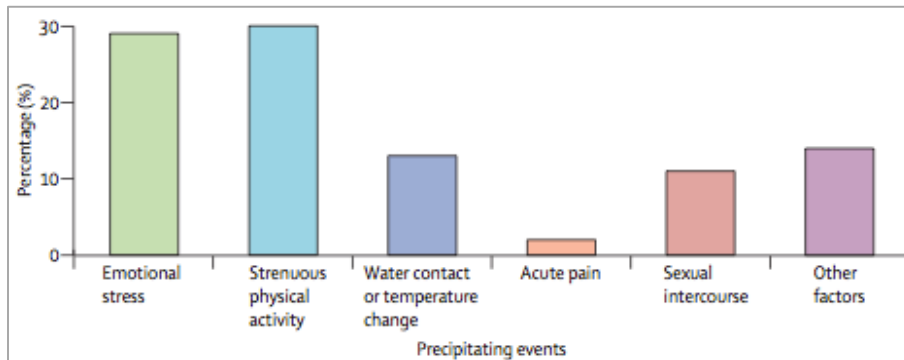
Assenza di storia recente di trauma cranico o crisi epilettiche

Risoluzione dei sintomi entro 24 ore

Lievi sintomi vegetativi (cefalea, nausea, vertigini) potrebbero essere presenti durante la fase acuta

# TGA: eventi precipitanti e fattori psicopatologici

**Fattore precipitante** rilevato nel 50-90% degli episodi



Frequency of various precipitating events in 631 TGA episodes pooled from published papers (Bartsch T. Lancet Neurol 2010;9:205-14)

Livelli più elevati di **ansia** e **depressione** nella fase acuta della TGA

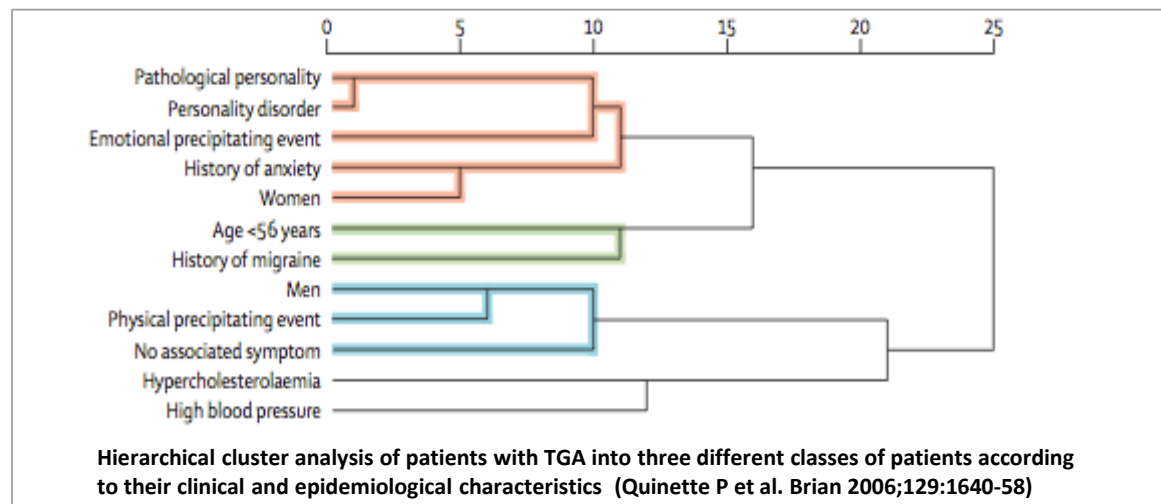
(Noël A et al. Br J Psychiatry 2008;193:145-151)

Aumentata frequenza di **instabilità psicologica o emotiva**

(Quinette P et al. Brain 2006;129:1640-58)

Maggiore prevalenza di storia personale o familiare di **disturbi psichiatrici** o **tratti fobici** rispetto ai pazienti con TIA o ai controlli sani

(Pantoni L et al. Eur J Neurol 2005;12:350-6)



# TGA: neuroimaging

Lesioni focali iperintense che correlano con una riduzione della diffusione (edema citotossico)

Le lesioni identificate in DWI possono essere rilevate anche mediante l'uso di immagini in T2

Quasi tutte nel settore CA1 (settore di Sommer) del corno di Ammone ippocampale

Da 1 a 5 mm, singole o multiple, mono o bilaterali

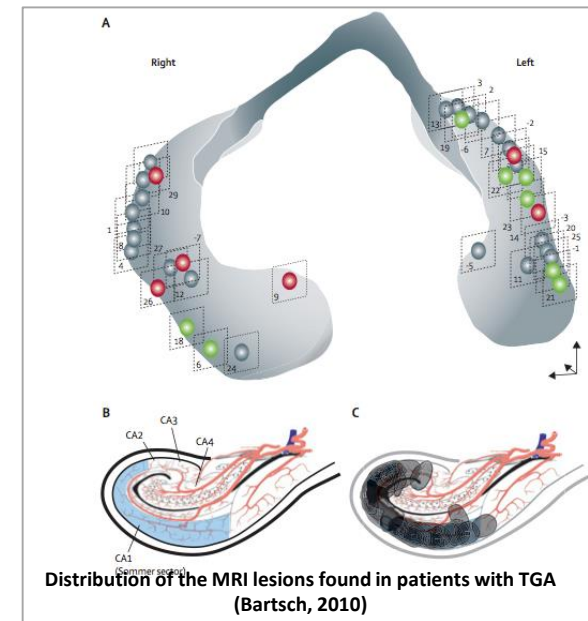
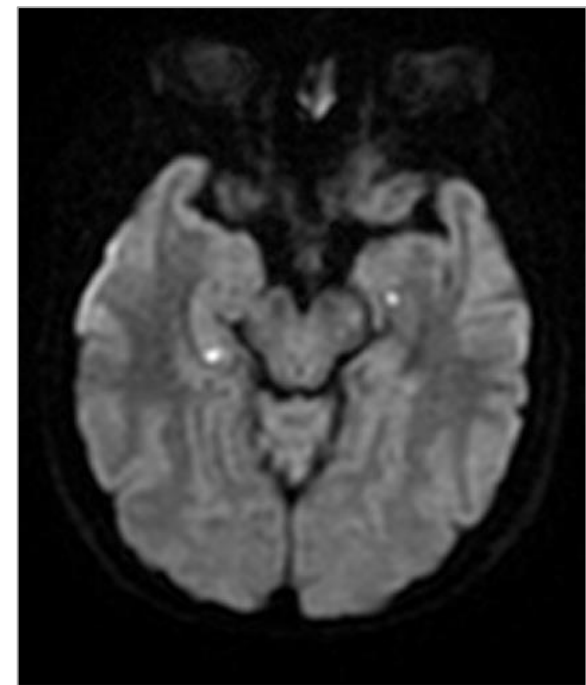
Massimo livello di individuazione a 24-72 ore dalla insorgenza dei sintomi

Lesioni rilevabili per 7-14 giorni

Non sono state osservate sequele strutturali nel CA1 con RM ad alta risoluzione

In un certo numero di pazienti non vi sono lesioni riconoscibili in DWI:

- fenomeno soglia-dipendente
- diversa eziologia della sindrome amnestica



# TGA: fisiopatologia

## Meccanismi fisiopatologici

**Danno vascolare simil-ictale ad eziologia emodinamica o tromboembolica**

**Anomalia del drenaggio venoso extracranico con congestione venosa ippocampale seguita da ipoperfusione**

**Cortical spreading depression (CSD)**

**Fenomeno epilettico che coinvolge il sistema diencefalo-ippocampale**

## Pro

- ◆ Ipoperfusione bitemporale alla SPECT durante l'attacco
- ◆ Alterazioni segnale RMN in sede medio-temporale compatibili con edema citotossico
- ◆ Elevato riscontro di ispessimento intimale o placche carotidee in pz con RMN+

- ◆ TGA preceduta da manovre Valsalva-associate
- ◆ La manovra di Valsalva aumenta il reflusso venoso e la pressione venosa intracranica in pazienti con insufficienza delle valvole della vena giugulare

- ◆ Più elevata prevalenza di emicrania (solo nei giovani) rispetto ai controlli
- ◆ CSD associata a riduzione del coefficiente apparente di diffusione
- ◆ Nel roditore la CSD può causare ipossia e danno neuronale nel campo CA1 dell'ippocampo

- ◆ Similitudine tra AGT e attacchi epilettici che coinvolgono selettivamente la memoria

## Contro

- ◆ Mancata associazione tra fattori di rischio vascolare e TGA
- ◆ Basso rischio di successivi eventi cerebrovascolari rispetto ai pz con TIA
- ◆ Non evidenza di anomalie angio-RMN e perfusione durante gli episodi acuti\*

- ◆ Lesioni ippocampali focali e limitate mentre l'aumento della pressione venosa intracranica è globale
- ◆ Mancata correlazione tra pattern di drenaggio venoso intracranico e insufficienza valvole giugulari combinando Doppler e RMN

- ◆ Non emicrania attiva nei mesi precedenti l'AGT né caratteristiche emicraniche durante l'attacco acuto
- ◆ CSD nell'ippocampo non ancora dimostrata nell'uomo
- ◆ Differente distribuzione e corso temporale delle alterazioni RMN in corso di aura

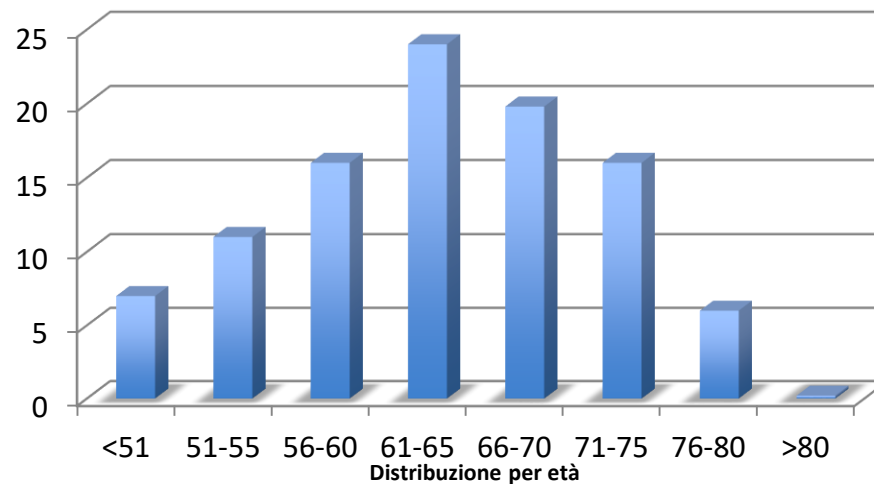
- ◆ Non evidenza di alterazione della coscienza, perdita dell'identità personale o movimenti stereotipati
- ◆ Assenza di attività epilettiforme in EEG registrati durante la fase acuta della TGA



# TGA: la nostra casistica



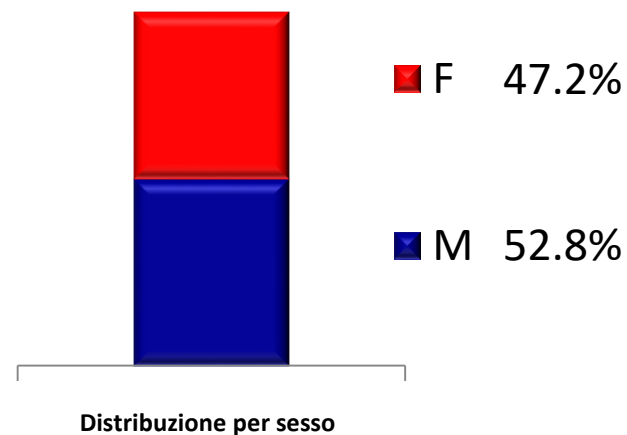
Età media: 64.2, SD=7.8; range:32-84



Periodo esaminato: 1 luglio 2000-31 ottobre 2016

Diagnosi di amnesia globale transitoria: 250 pazienti

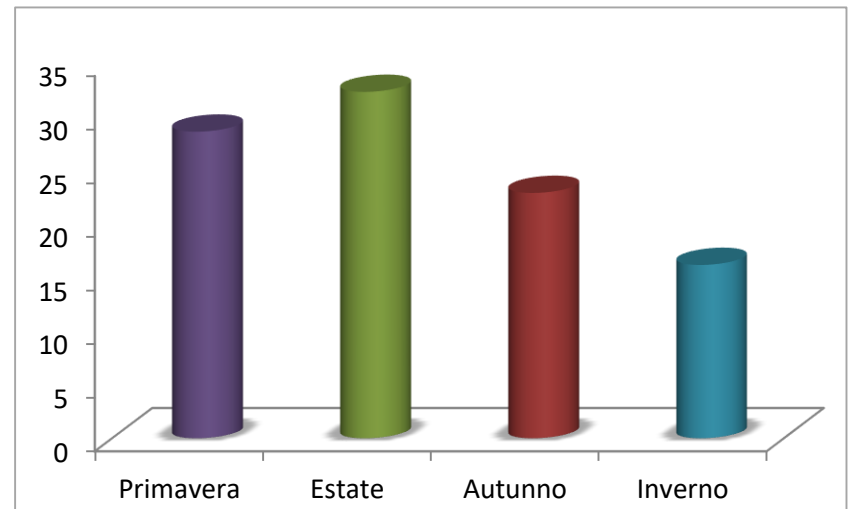
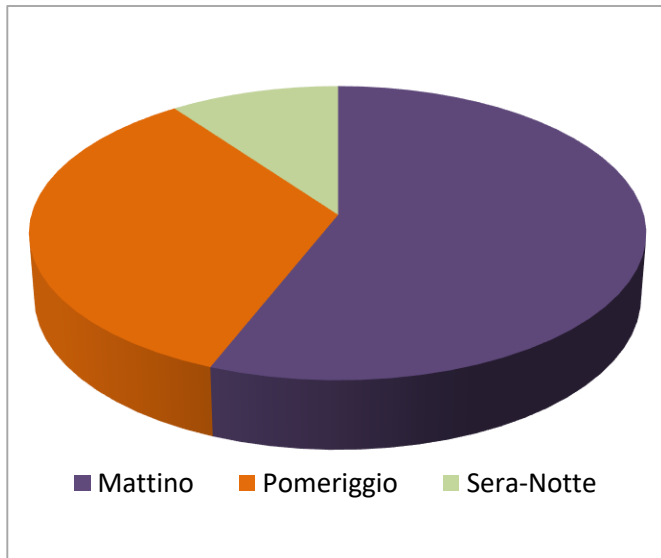
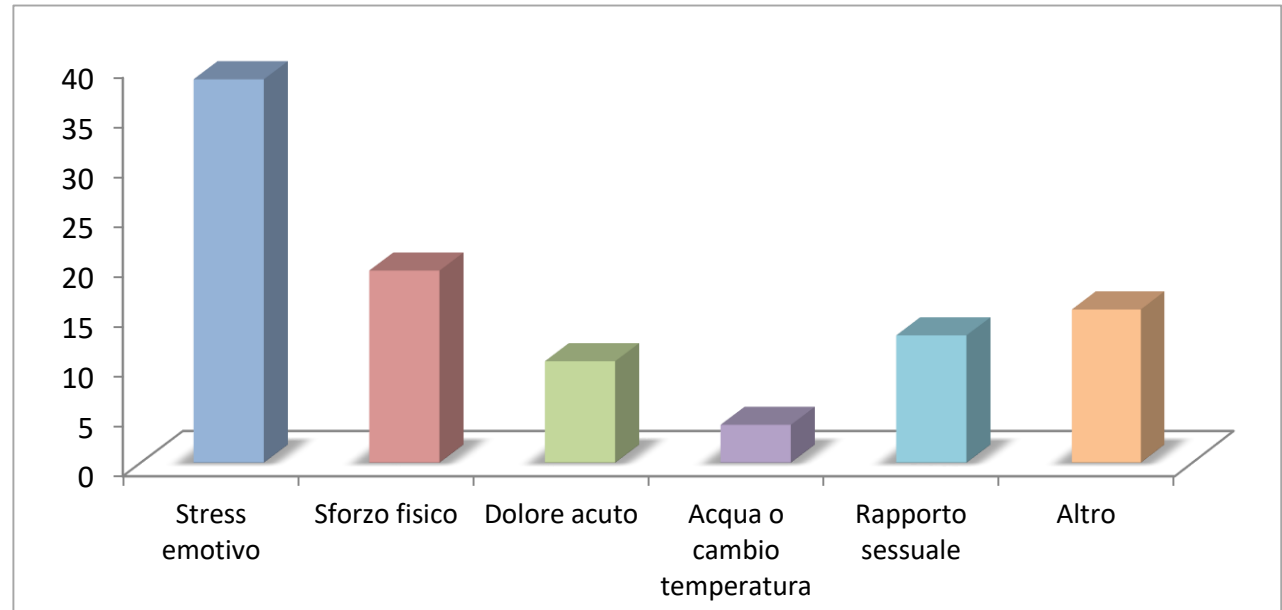
Precedente episodio di TGA: 7.3% dei casi  
(da 15 anni a 3 mesi prima)





# TGA: modalità di occorrenza

**Fattore precipitante nel 78% dei casi**



# Stati amnesici psicogeni

Uomo, condotto in PS dal personale del 118 che lo ha trovato mentre vagava su un treno

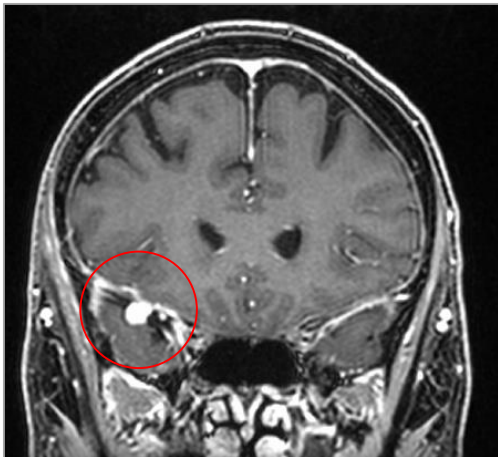
Screening tossicologico: BDZ+; TC e EEG negativi

Per alcune ore non ricorda il nome né altre notizie personali rilevanti incluso quanto accaduto nelle ore precedenti ma è perfettamente in grado di apprendere e rievocare nuove nozioni

La sera prima, dopo una discussione con la moglie, è uscito di casa. Durante la notte ha assunto 20 gtt di Xanax (in uso alla moglie) e intorno alle 6.30 di mattina ha preso un treno. Non ricorderà altro di quanto accaduto nelle 7-8 ore successive

Disoccupato, 61 aa, negli ultimi anni presenta una deflessione timica ma non ha mai assunto terapia

Altri due episodi di intenso coinvolgimento emotivo dopo una lite



## Caratteristiche salienti dell'amnesia psicogena

Più comune nella III-IV decade

Si associa ad una esperienza stressante e/o a storia di patologia psichiatrica o abuso di sostanze

Può essere compromessa l'identità personale

Possibile periodo di vagabondaggio (fuga psicogena)

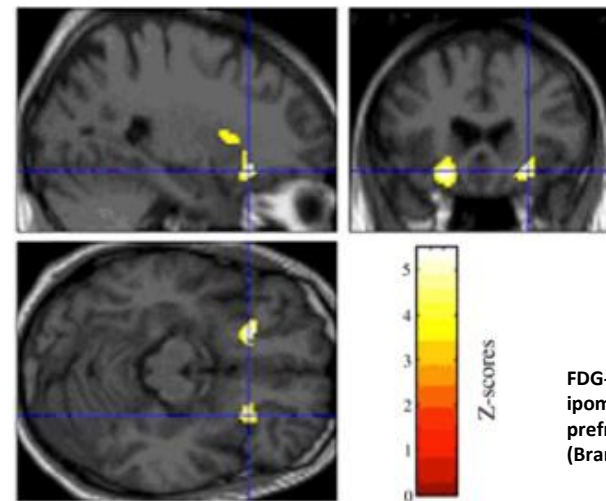
Profonda amnesia retrograda

**Memoria anterograda (relativamente) conservata**

Durata maggiore rispetto a TGA

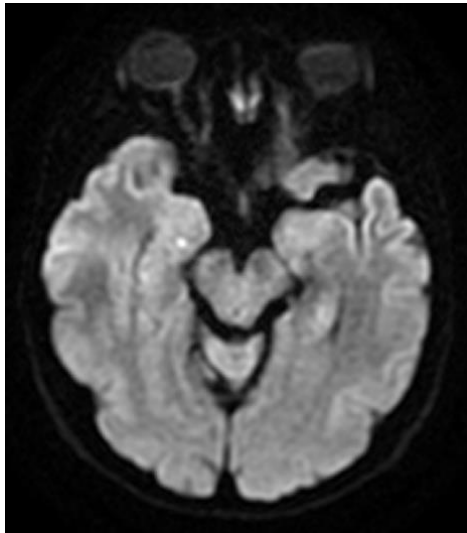
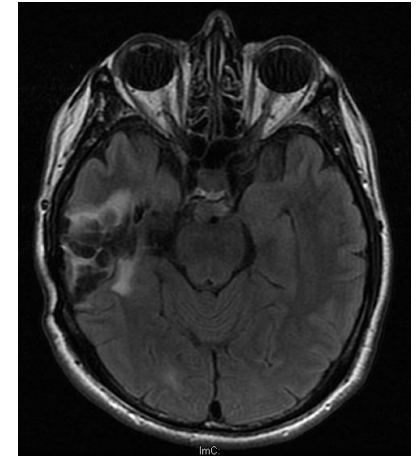
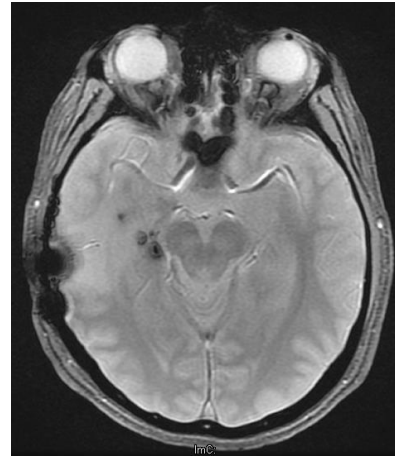
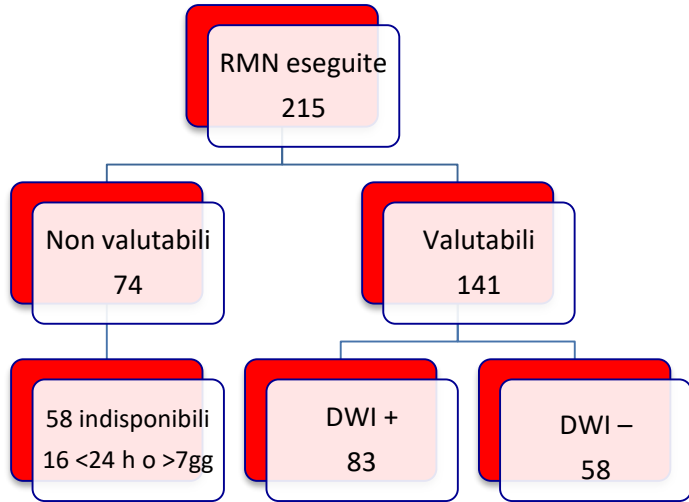
Reversibile (talora recupero ritardato o incompleto)

In alcuni casi evento-specifica

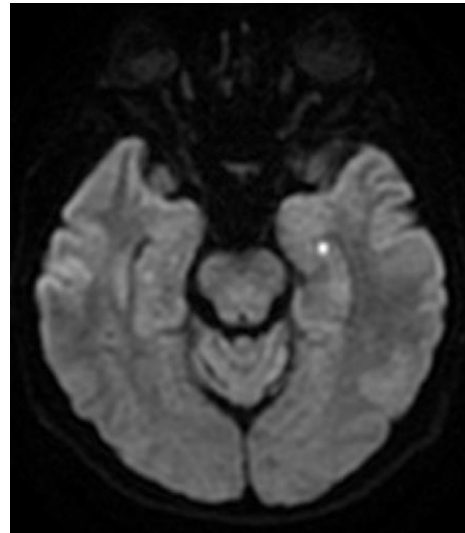


FDG-PET:  
ipometabolismo corteccia  
prefrontale dx  
(Brand, 2009)

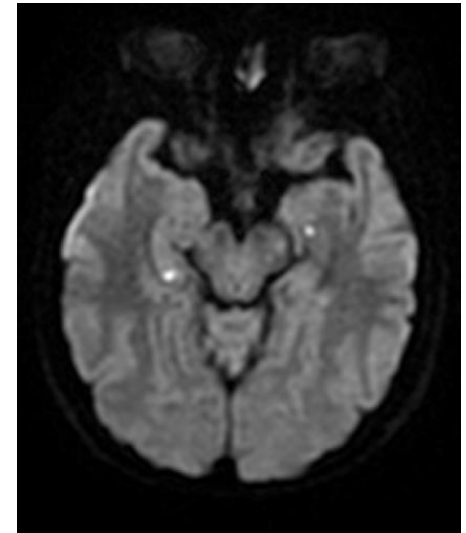
# TGA: RMN



38



18



27

# Encefalite (da anticorpi anti-NMDAR?)

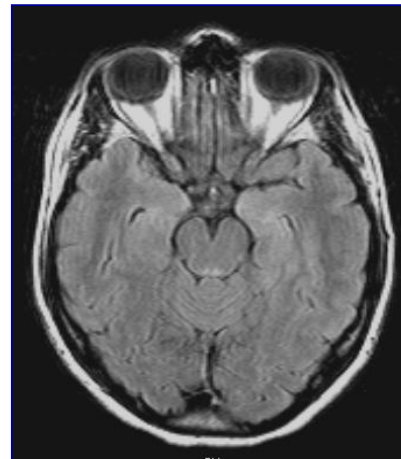
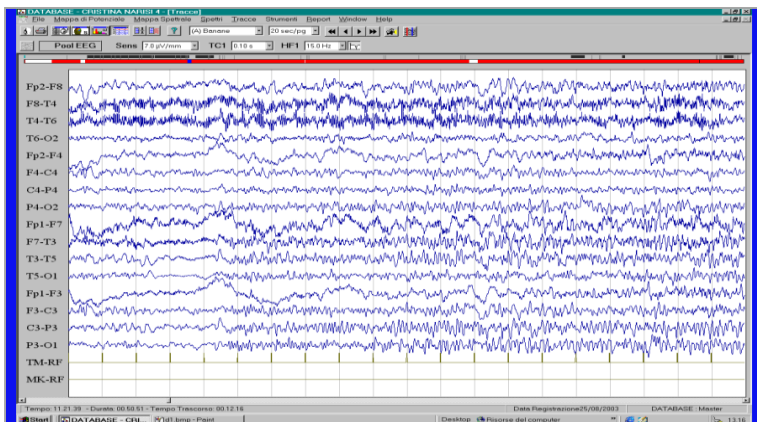
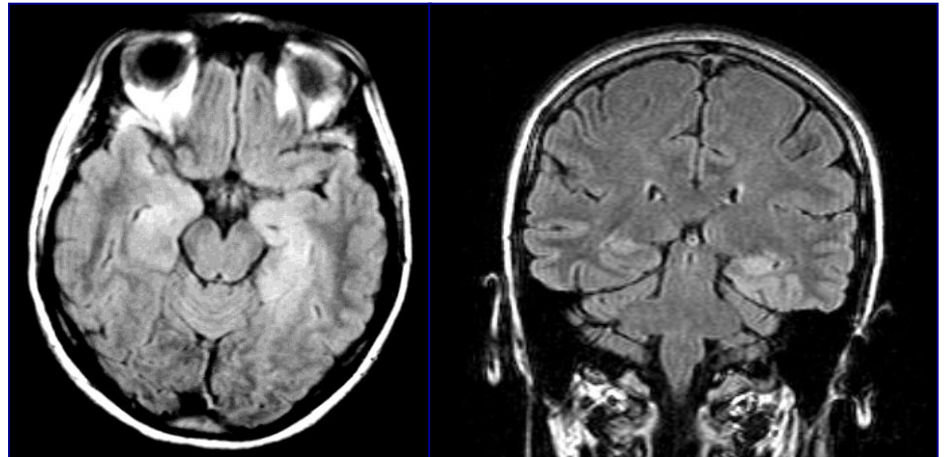
Donna, 41 anni, non precedenti patologici di rilievo

**Insorgenza acuta (?) di disturbo di memoria**

Durante le recenti vacanze estive comparsa di iperpiressia seguita da “bizzarrie comportamentali”

Nei giorni seguenti presentò stato di ridotta consapevolezza di sé, brevi episodi di automatismi complessi e stereotipati, instabilità autonoma

EEG: registrazione di frequenti crisi epilettiche ad esordio temporale sinistro e successiva diffusione



Controllo RM a distanza di 45 giorni, dopo ciclo di immunoglobuline ev

# Neurosifilide

Uomo, 30 aa, condotto in PS per un episodio di perdita di coscienza e caduta a terra preceduto da offuscamento del visus

## **Lamenta recente insorgenza di ingravescenti difficoltà mnesiche**

Da alcuni giorni presenza di cefalea parieto-occipitale trattata con FANS senza beneficio

EEG: anomalie lente emisferiche destre con diffusione

Screening per collagenopatie nei limiti, ricerca anticorpi antigangliosidi negativa

Rachicentesi: cellule 26, proteine 38.9; negativa la PCR per virus erpetici e la ricerca diretta per BK

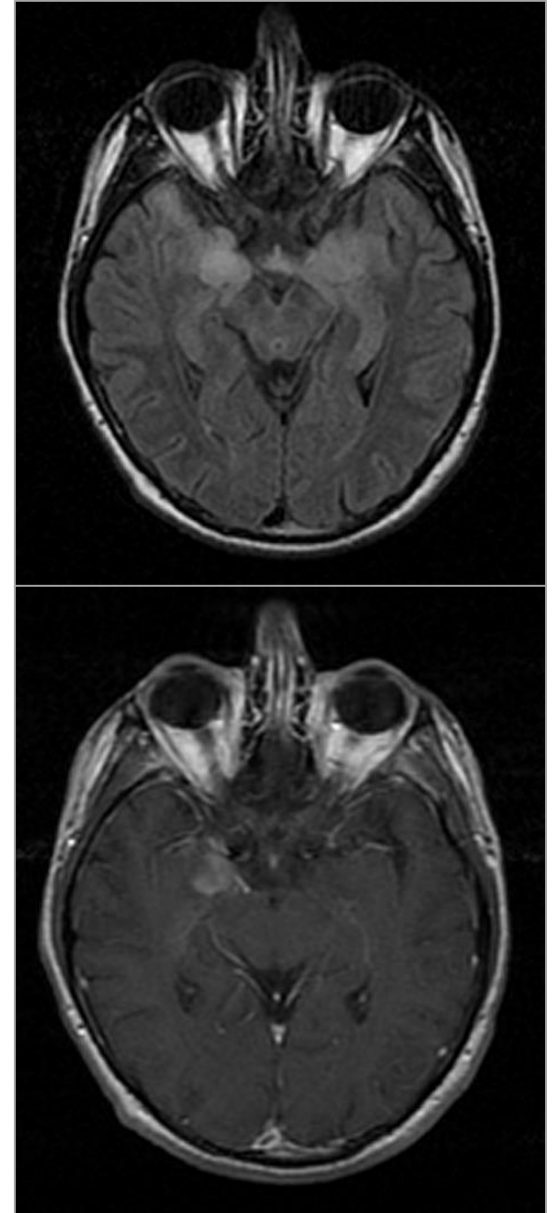
Positività sierologica per *Treponema pallidum*:  
IgG 9.55 (VN $\leq$ 0.8), IGM 2.3 (VN $<$ 1.2)

HIV test: negativo

Ceftriaxone seguito da Diaminocillina

Positività liquorale VDRL

Anni prima aveva presentato una “infiltrazione genitale”



## Disturbo di circolo ippocampale

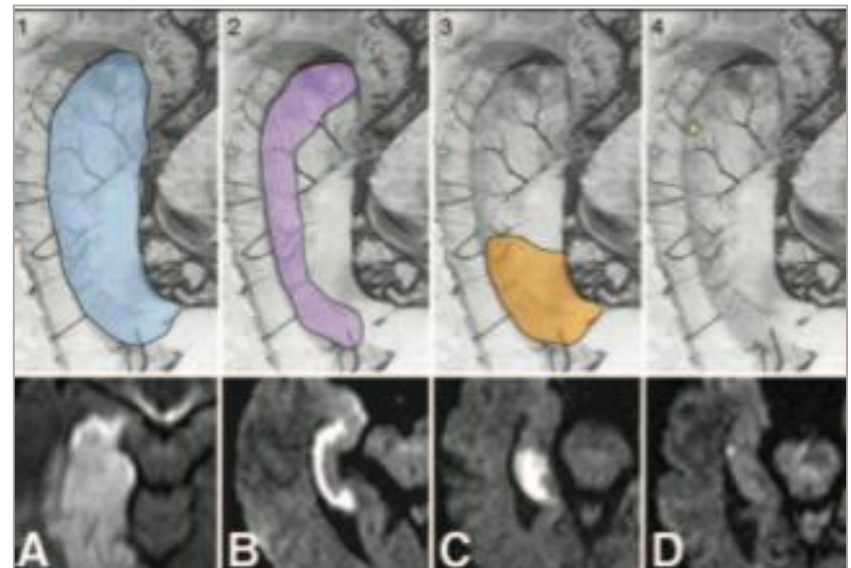
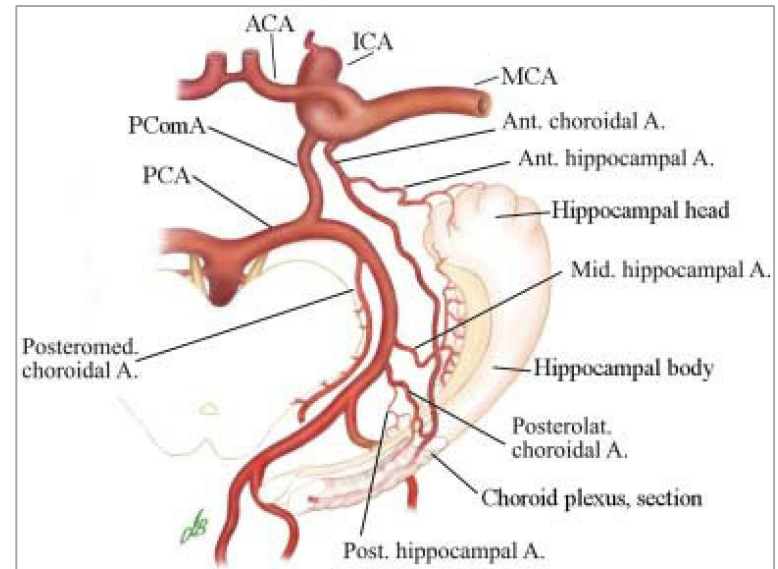
Un disturbo di circolo che interessa l'ippocampo (nel territorio dell'arteria cerebrale posteriore o, eccezionalmente, dell'arteria coroidea) si può presentare con 4 pattern

Amnesia transitoria di durata usualmente superiore alle 24 ore

Deficit della memoria episodica verbale a lungo termine per lesioni sinistre, della memoria episodica non-verbale per lesioni destre

Più spesso il quadro clinico è dominato da altri segni e sintomi neurologici (es. emianopsia) per l'estensione dell'area ischemica

Molto rara è l'ischemia ippocampale bilaterale con grave sindrome amnesica



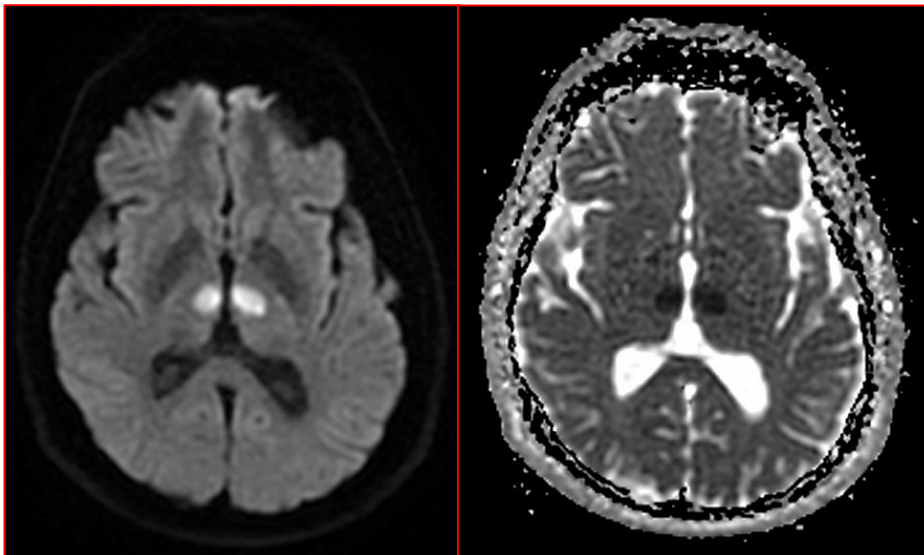


# Ischemia talamica

M, 61 aa, fuma 20 sigarette  
Ipertrofia prostatica in terapia con fitoterapico

La mattina del 30-10-16, dopo la scossa di terremoto delle 7.40, il figlio deve chiamarlo moltissime volte per svegliarlo (cosa molto strana per le sue abitudini) e nella concitazione del momento nota che il padre ha gli occhi chiusi e non in asse ma deviati  
Viene condotto dal 118 in PS in stato soporoso

Il disturbo di vigilanza e oculomozione regredisce in tempi brevi



A distanza di 10 giorni il paziente e, soprattutto, i familiari continuano a riferire importanti disturbi di memoria

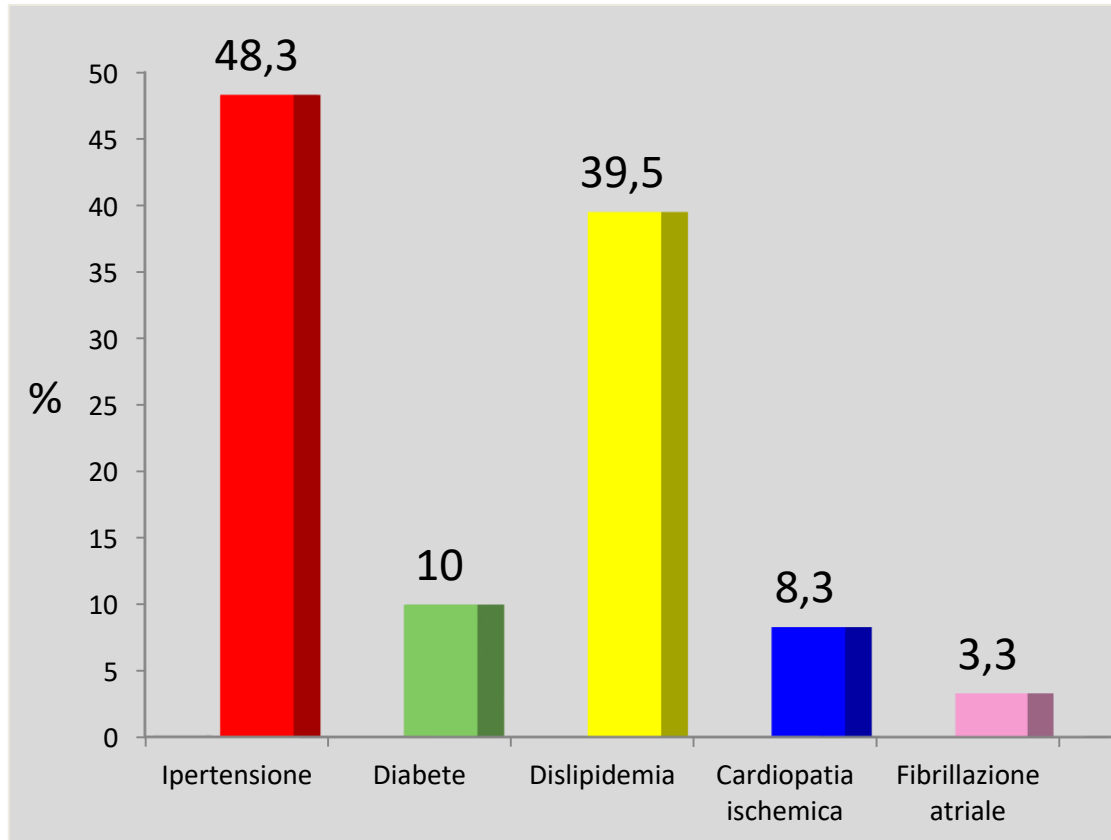
Si effettua una valutazione neuropsicologica

TEST	PUNTEGGI O	CUT-OFF	NORM/INF
PAROLE DI REY			
Riev. immediata	29.9	28.53	ai limiti della norma
Riev. differita	<b>3.9</b>	4.69	inferiore alla norma
Curva di apprendimento	4-6-7-5-7		
Riconoscimento	12 vs 0	11 vs 2	nella norma
MEMORIA DI PROSA			
Riev. immediata	<b>0/8</b>		
Riev. differita	<b>3/8</b>		
Totale	<b>2.50</b>	7.50	inferiore alla norma
Riconoscimento	3/5		parzialmente conservato
SPAN DI CIFRE			
Avanti	6	7±2	nella norma
Indietro	4	5±2	nella norma
FIGURA DI REY			
Copia	32.1	23.76	nella norma
Riev. immediata	<b>4.4</b>	6.44	inferiore alla norma
Riev. differita	<b>4</b>	6.33	inferiore alla norma
CPM RAVEN	28.8	18.96	nella norma
FLUENZA VERBALE	23	17.35	nella norma
ANIMAL NAMING	16	19.8±4.2	nella norma
TEST DI DENOMINAZIONE	76	61	nella norma
TRAIL MAKING TEST	A:84 <b>B:296</b> <b>B-A:226</b>	A:93 B:282 B-A:186	ai limiti della norma inferiore alla norma inferiore alla norma
MODIFIED CARD SORTING TEST	<b>Cat:2</b> Err. p: <b>11.75</b>	Cat: 2 Err. p:6.40	inferiore alla norma
STROOP TEST	<b>W:43</b> <b>C:40</b> <b>CW:31 3 err.</b>	W:75 C:58 CW:25	inferiore alla norma inferiore alla norma Ridotto



# TGA: fattori di rischio vascolare

Il 69% dei pazienti presenta almeno un fattore di rischio vascolare



Variable	TGA (N=142)
Età (media, SD)	63.9±8.3
Ipertensione	43%
Diabete	5%
Ipercolesterolemia	30%

Quinette, 2004

Variable	TGA (N=4299)
Età (media)	65
Ipertensione	41.7%
Diabete	8.8%
Cardiopatia ischemica	7.3%
Fibrillazione atriale	4.0%

Mangla, 2014

# TGA: work-up vascolare

## EcoColorDoppler vasi epiaortici (95%)

Risultato	% pazienti
-----------	------------

Esame normale	30.0
---------------	------

Ispessimento intimale	44.1
-----------------------	------

Stenosi ACI < 50%	23.3
-------------------	------

Stenosi ACI 50-69%	1.2
--------------------	-----

Stenosi ACI ≥ 70%	0.4
-------------------	-----

ICA stenosis, %	n (%)
-----------------	-------

Normal (0%)	25 (29.1)
-------------	-----------

Mild (1-29%)	54 (62.8)
--------------	-----------

Moderate (30-69%)	6 (7.0)
-------------------	---------

Severe (70-99%)	1 (1.2)
-----------------	---------

Occluded (100%)	...
-----------------	-----

(Enzinger , 2008)

## Ecocardiogramma TT (87%)

Insufficienza mitralica nel 12.5% dei casi

## Ecocardiogramma TE\*

PFO in 2 pazienti

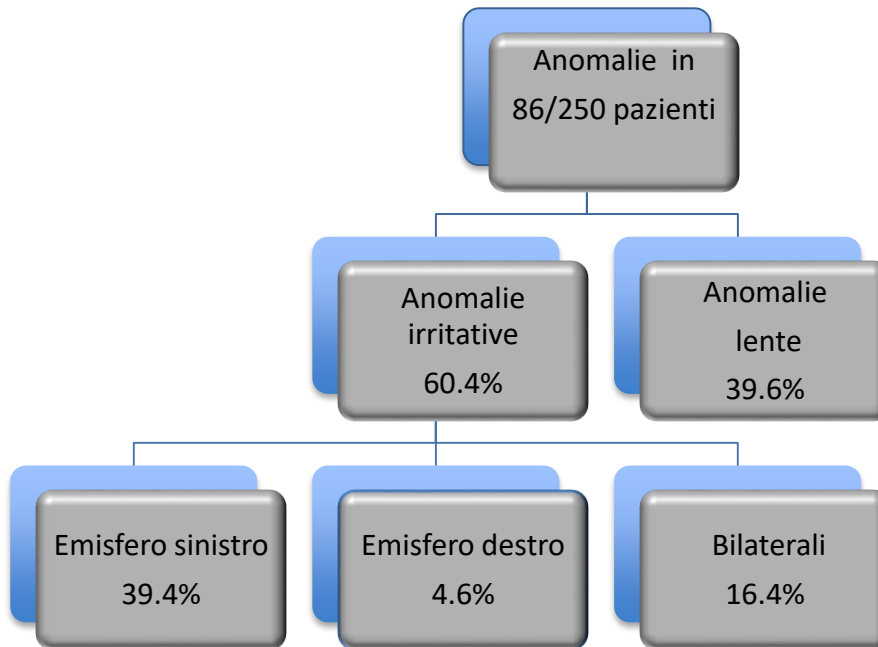
## Terapia antiaggregante già in atto

25% dei pazienti

## Terapia antiaggregante de novo

37.5% dei pazienti

# TGA: Elettroencefalogramma



- ❖ Registrazione EEG entro 72 ore dall'esordio dei sintomi (35% entro 24 ore)
- ❖ **Non evidenza di anomalie epilettiformi nei traccati registrati durante l'episodio acuto**
- ❖ Regressione o riduzione delle anomalie in oltre il 50% dei traccati di controllo (dato parziale)

Variabile	La nostra casistica	I dati di letteratura
anomalie EEG	33.6%	0-79%
anomalie irritative	20.8%	0-56.7%
sede anomalie EEG	<b>dominanza sinistra</b>	scarsi (solo a sinistra, Kwon 2014 )

# Episodi ricorrenti di amnesia

Uomo, 55 anni, fuma 15-20 sigarette

Molto preoccupato per una figlia affetta da LLA

Recente episodio di amnesia retro-anterograda della durata di molte ore (?)

Il medico di famiglia consiglia di recarsi in PS perché ha riscontrato elevati valori pressori

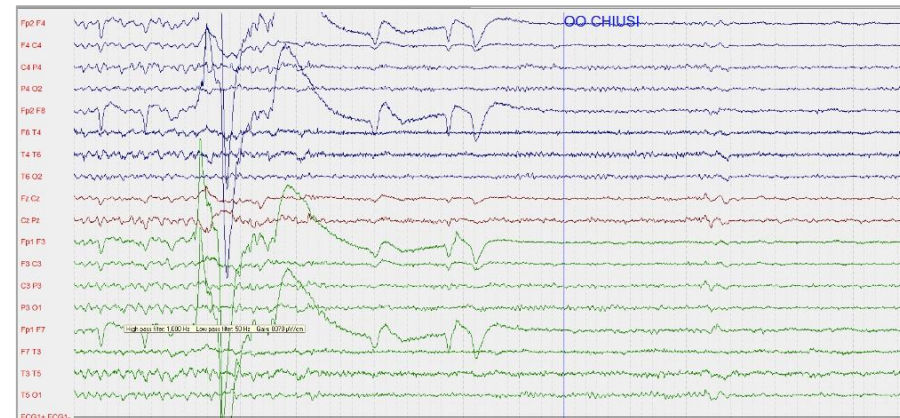
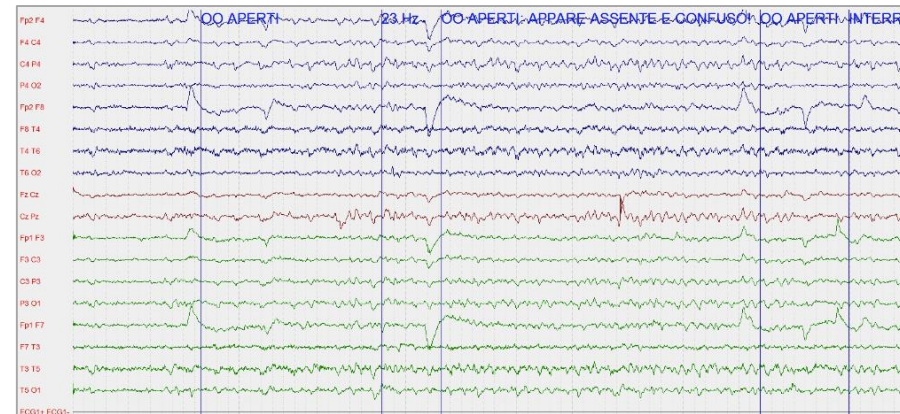
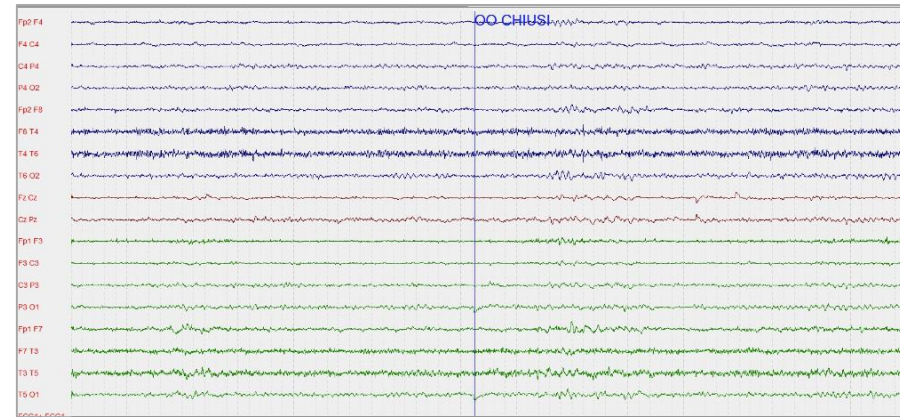
Episodi analoghi ma di breve durata nell'ultimo anno, due dei quali subito dopo il risveglio

Afferma che "è distaccato dalle cose materiali e non ha mai avuto gran memoria"

Non ricorda alcuni importanti eventi autobiografici relativi agli ultimi 25 anni

Molto abile alla guida ma a volte non trova le strade

Levetiracetam 500 mg bid



# Amnesia epilettica transitoria (TEA)

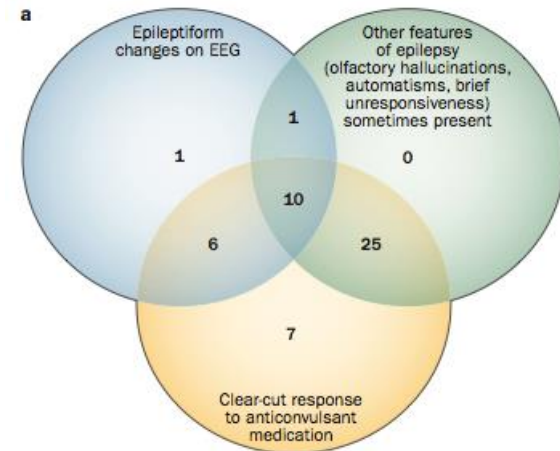
- Età esordio 57 anni, sesso maschile nei 2/3 dei casi
- Episodi ricorrenti e transitori di perdita isolata della memoria della **durata di 30-60 minuti**
- Tendenza a presentarsi al **risveglio**, ricorrenza media di **un episodio al mese**
- Amnesia anterograda e retrograda**
- Il 44% dei pazienti afferma di **“ricordare di non essere in grado di ricordare”**
- Allucinosi olfattiva o gustativa, automatismi orali, brevi periodi di alterazione della coscienza**
- In alcuni casi crisi parziali complesse, raramente crisi tonico-cloniche generalizzate
- EEG interictale: **anomalie epilettiformi in 1/3 dei casi**, specie dopo deprivazione ipnica
- RMN: lieve atrofia ippocampale bilaterale
- Buona risposta terapia antiepilettica a basso dosaggio**

## Criteria diagnostici (Zeman et al 1988)

Storia di episodi ricorrenti di amnesia transitoria testimoniata da un osservatore

Altre funzioni cognitive, distinte dalla memoria, giudicate normali da un testimone durante un tipico episodio

Evidenza di diagnosi di epilessia basata su uno o più dei seguenti:  
anomalie epilettiformi all'EEG, concomitante occorrenza di altri segni clinici di epilessia (come automatismi buccali o allucinazioni olfattive), netta risposta a terapia antiepilettica



Venn diagram showing the distribution of patients fulfilling the diagnostic criteria for epilepsy in a large study (Butler CR et al. Ann Neurol 2007;61:587-598)

# TEA: aspetti neuropsicologici

Circa l'80% dei pazienti con TEA lamenta nella fase interictale disturbi cognitivi ingravescenti ma le performances ad una valutazione neuropsicologica standard usualmente sono nei limiti

**Amnesia autobiografica:** severo deficit nel richiamo di informazioni personali salienti a fronte di una relativa preservazione della memoria per eventi pubblici

→ **disturbo processo di immagazzinamento**

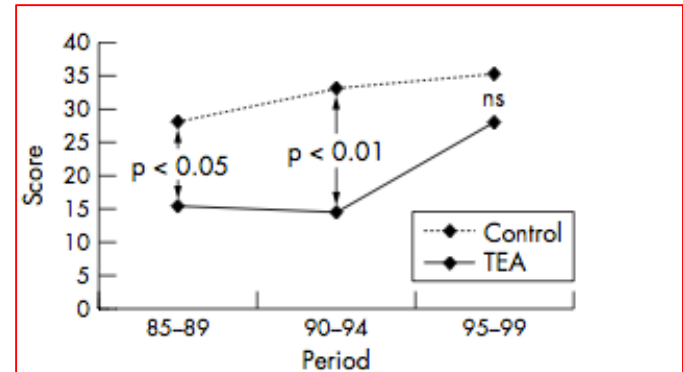
(distribuzione a “macchia di leopardo” e mancata risposta a facilitazioni)

**Oblio a lungo termine accelerato:** le informazioni appena apprese vengono dimenticate ad un ritmo molto più veloce, a volte nel giro di poche ore

→ **disturbo consolidamento tracce mnesiche**

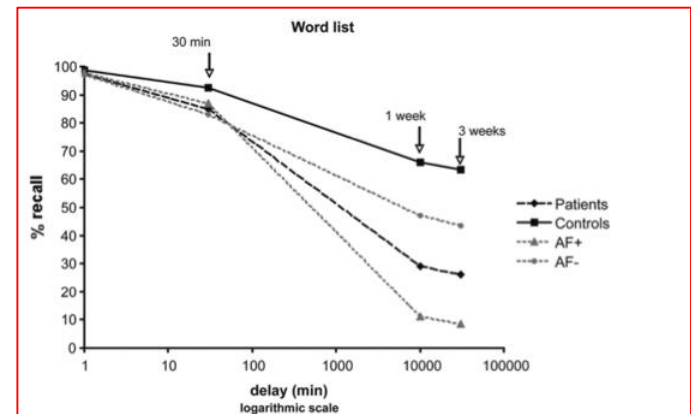
(normale apprendimento e iniziale ritenzione di informazioni)

**Amnesia topografica:** pur riconoscendo i luoghi familiari, il paziente mostra difficoltà nel ricostruirne mentalmente le relazioni spaziali e non riesce a rintracciare percorsi ben noti o a descrivere e visualizzare percorsi da compiere



Performance on the Galton-Crovitz test of cued autobiographical memory showing scores for three time periods

(Manes F et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1387-91)



Accelerated long-term forgetting in a group of patients with TEA  
(Butler C et al. Behavioural Neurology 2011;24:299-305)

Jäger T, Bänzner H, Kliegel M, Szabo K, Hennerici MG

## The transience and nature of cognitive impairments in transient global amnesia: a meta-analysis

J Clin Exp Neuropsychol. 2009;31(1):8-19

Funzioni cognitive valutate a tre intervalli di tempo dall'esordio della TGA in 374 casi (metanalisi di 25 studi)

0-24 ore	Deficit grave memoria anterograda Deficit moderato memoria retrograda autobiografica a lungo termine Compromissione funzioni esecutive
24 ore-5 giorni	Deficit più lieve memoria anterograda e retrograda
5-30 giorni	<b>Completa risoluzione del disturbo cognitivo</b>

Borroni B, Agosti C, Brambilla C, Vergani V, Cottini E, Akkawi N, Padovani A

## Is transient global amnesia a risk factor for amnesic mild cognitive impairment?

J Neurol. 2004 Sep;251(9):1125-7

Valutazione neuropsicologica in 55 pazienti e 80 controlli a distanza di un anno dall'episodio di TGA

Prestazioni peggiori nelle prove di memoria a lungo termine verbale e non verbale e di attenzione, a fronte di un funzionamento cognitivo globale sovrapponibile nei due gruppi

**Il 32.7% dei pazienti soddisfa i criteri per la diagnosi di aMCI**



## Valutazione dello stress

### Perceived Stress Scale (PSS)\*

Misura del grado in cui le situazioni di vita di una persona vengono percepite come stressanti

Si compone di 10 item che esplorano i sentimenti e i pensieri relativi all'ultimo mese

### Social Readjustment Rating Scale (SRRS)\*

Lista di 43 eventi considerati più importanti e più frequenti nella vita di un uomo, ai quali è assegnato un punteggio che esprime la loro potenzialità di impatto medio

### CES-D

Depressione

### Questionario S.T.A.I.

Ansia

## Valutazione neuropsicologica

### Memoria verbale

Test delle 15 parole di Rey  
Racconto di Babcock

### Memoria visiva

Rievocazione immediata e differita della figura di Rey-Osterrieth

### Memoria di lavoro

Digit span avanti e inverso

### Memoria spaziale

Test di Corsi

### Attenzione/funzioni esecutive

Trail Making test A e B  
Test di Stroop

### Prassia costruttiva

Copia della figura complessa di Rey-Osterrieth

### Linguaggio

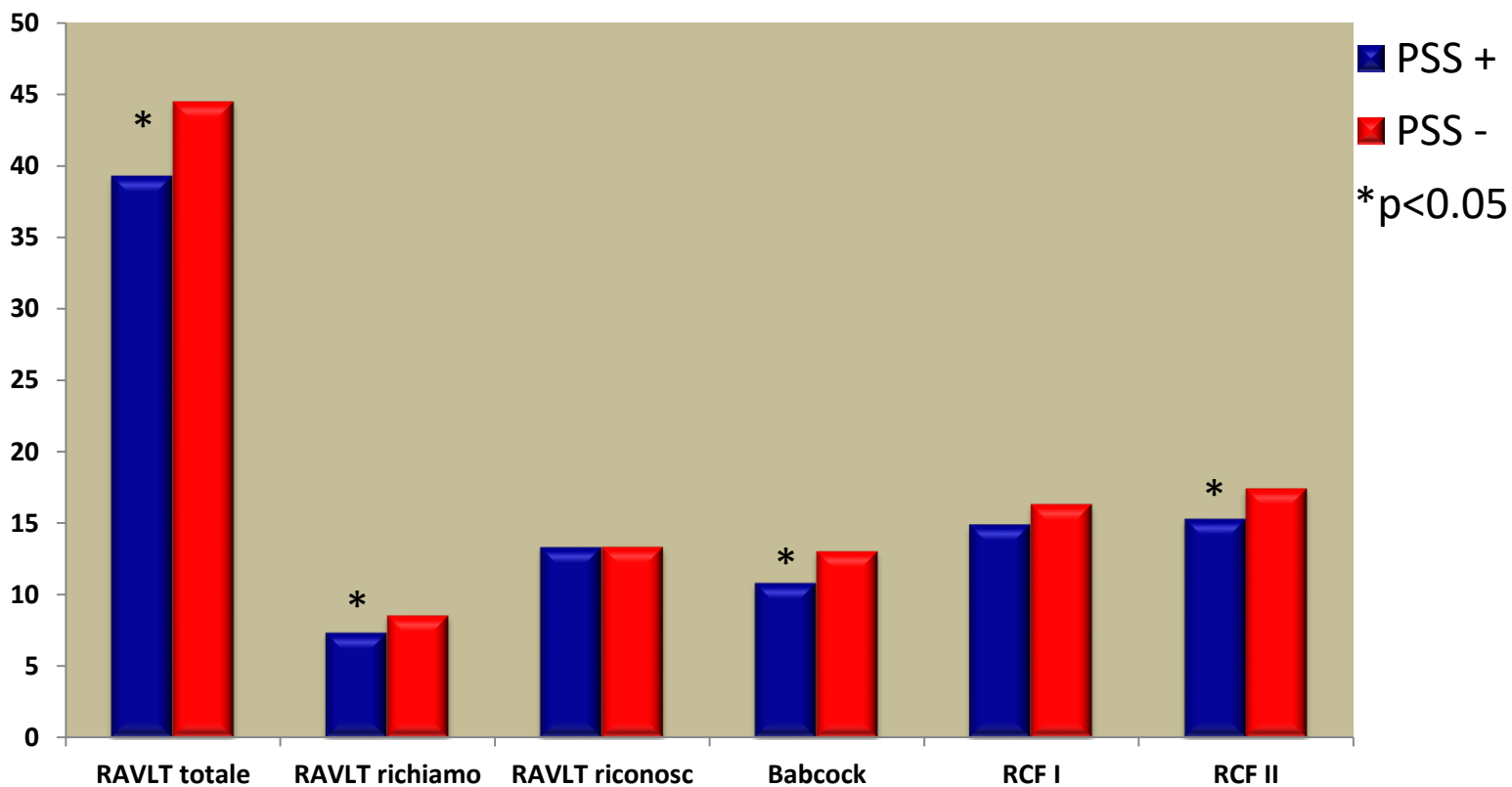
FAS  
Animal Naming  
Boston Naming test (versione breve)

### MMSE\*\*

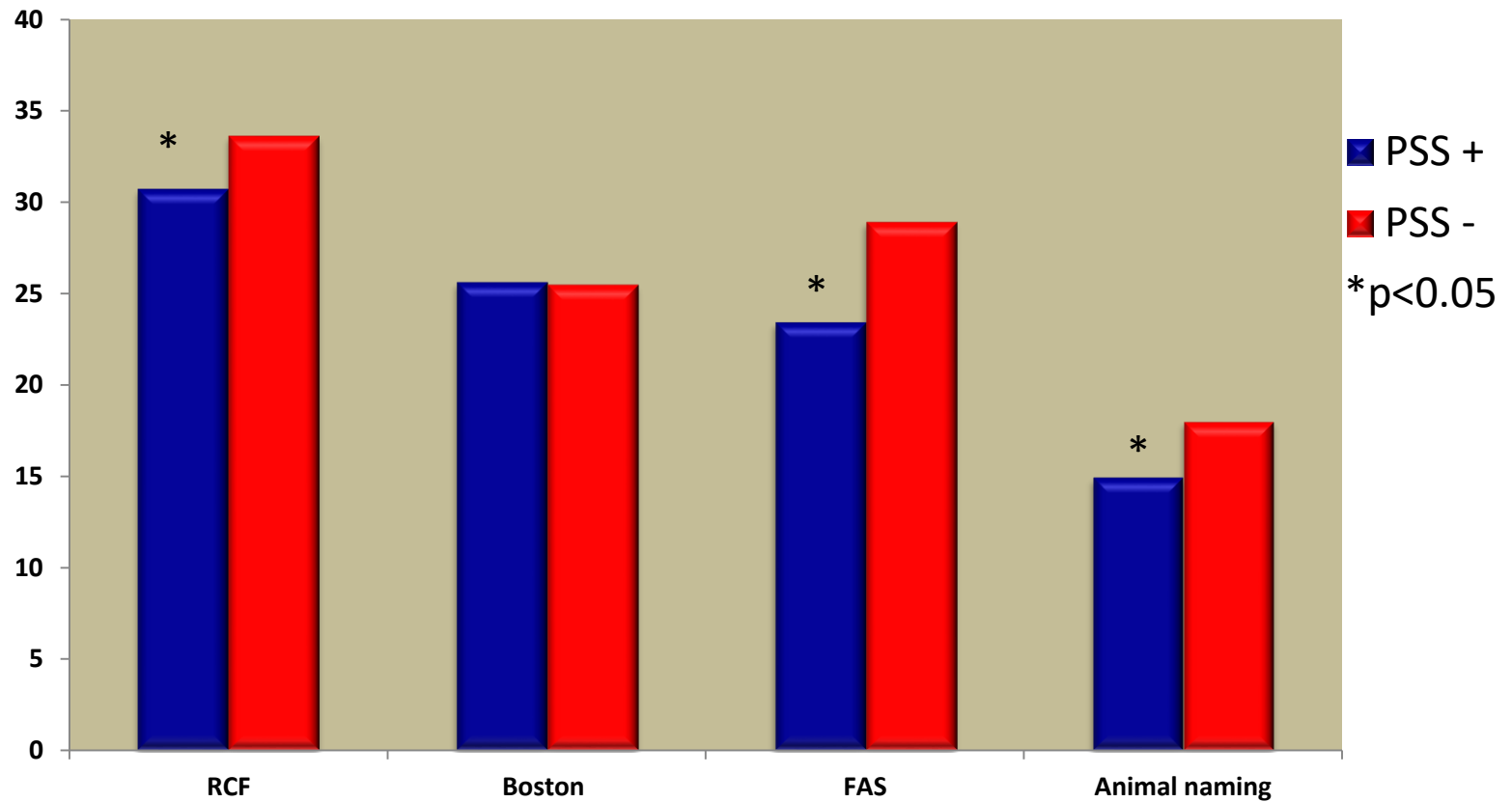
## I pazienti sottoposti a valutazione neuropsicologica

<b>Variabile</b>	<b>PSS basale elevato</b>	<b>PSS basale nei limiti</b>
n	24	41
Età (m, range)	62.9 (53-69)	64.1 (48-74)
Sesso (F/M)	13/11	22/19
MMSE basale (grezzo)	29	29
RMN +	15	24
Tempo da TGA	11 mesi (1-23)	12.5 mesi (1-24)
CES-D	11.5	8.2

## Prestazioni conseguite nelle prove di memoria



## Prestazioni conseguite nelle altre funzioni cognitive



# Sindromi amnesiche

- Esordio preceduto da intensa attività fisica o stress emotivo
- Deficit mnesico isolato
- Durata di alcune ore
- Il paziente ripete incessantemente le stesse domande
- E' collaborante, esegue gli ordini, delirando ma correttamente

- Segni di ipoglicemia, trauma, crisi epilettica, recenti
- Modifiche della terapia
- Presenza di altri segni neurologici
- Paziente agitato, sonnolento o rallentato
- Ricorda i dettagli e l'andamento temporale dell'episodio acuto
- Amnesia esclusivamente retrograda
- Ricorrenza degli episodi (>3 /anno), durata ≤1 ora

Probabile amnesia globale transitoria

Considera altre diagnosi

± RMN encefalo  
EEG  
Valutazione dello stato psichico  
(Rassicurazione del familiare)

Iter diagnostico più indicato

Follow-up con eventuale valutazione neuropsicologica

**Grazie**  
**per la vostra**  
**attenzione**