



Presentazione insidiosa di demenza frontotemporale

Renato Sambati¹, Annalisa Rizzo¹, Irene Albanese², Crocifisso Della Bona³

¹Medico Specialista in Neurologia, ASL Lecce; ²Psicologa tirocinante ASL Lecce;

³Medico di Medicina Generale in Formazione

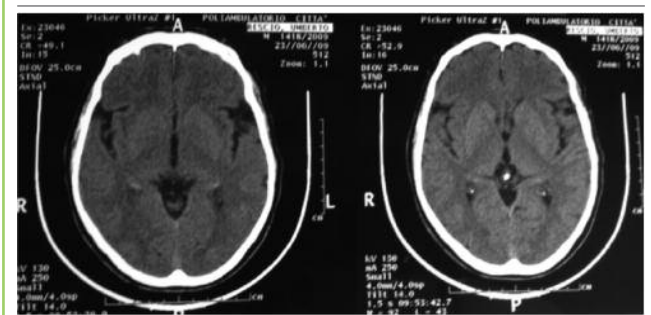
Note anamnestiche

Uomo di 59 anni. Sin da giovane episodi di vertigini oggettive spesso associate a sudorazione profusa (anche a insorgenza notturna) ed episodi di cefalea costrittiva frontale che talora si scatenano in ambienti chiusi e affollati.

Nel 2001 accesso in P.S. per episodio di cefalea intensa, venivano eseguiti: - TC cranio senza m.d.c. (risultata nei limiti della norma); - Ecocolorodoppler dei vasi epiaortici (rilevante una stenosi carotidea non emodinamicamente significativa); - Esami ematochimici (rilevanti ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia). Sulla base del quadro clinico-strumentale, veniva prescritta terapia con cardioaspirina 100 mg/die e simvastatina 20 mg/die.

Nel Maggio 2009, in seguito a caduta accidentale con conseguente frattura di D12, eseguiva intervento di cifo-plastica in anestesia generale e al risveglio presentava uno stato confusionale associato a paraipostenia; quadro progressivamente migliorato fino a completa negativizzazione nell'arco di quattro ore. Gli esami strumentali eseguiti (TC cranio senza m.d.c. ed RMN encefalo senza m.d.c.) risultarono tutti negativi.

Figura 1.
TC cranio di controllo del 23/6/2009.



Alla TC cranio di controllo del 23/6/2009 (Fig. 1) venne invece evidenziata un'atrofia bi-insulare (da segnalare soprattutto in rapporto all'età del paziente). Il seguente controllo RMN del 17/8/2009 confermò l'atrofia bilaterale della corteccia insulare (Fig. 2), evidenziando anche un iniziale interessamento atrofico della corteccia frontale (Fig. 3). Inoltre, venne identificata una iniziale sofferenza tissutale a genesi vascolare ipossica sotto forma di iperintensità in sede peritrigono-

Figura 2.
Controllo RMN del 17/8/2009.

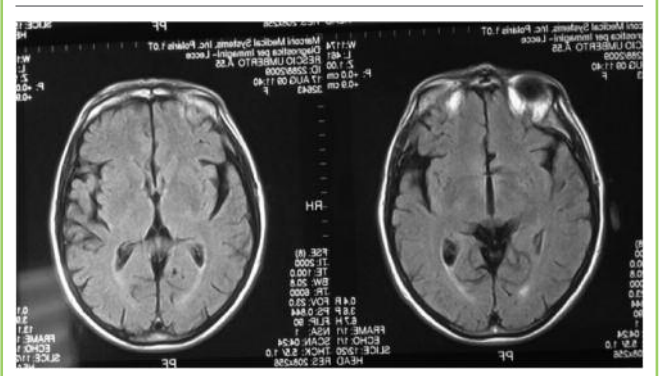
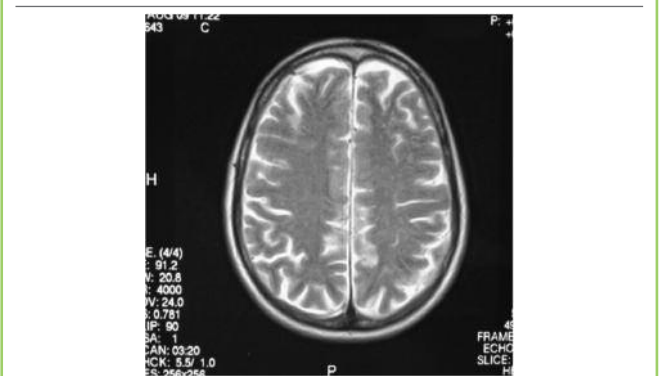


Figura 3.
Controllo RMN del 17/8/2009.





nale bilaterale, puntiformi aree di gliosi a genesi vascolare ipossica (Fig. 2).

Quadro Clinico

Negli ultimi due anni variazioni del comportamento in senso apatico, mutatico, facilmente irritabile. Successivamente si sono associate difficoltà nella memoria a breve termine e nella espressione verbale.

La RMN encefalo del 12/12/2012 (Fig. 4a,4b) rilevava: atrofia insulare bilaterale più accentuata e iperintensità peritrigonale (come da sofferenza vascolare) a cui si associavano iperintensità periventricolare, puntiformi aree di gliosi riparativa aumentate, come carico, rispetto agli esami precedenti (Fig. 4c,4d) e avanzamento dell'atrofia a carico del lobo frontale con assottigliamento delle circonvoluzioni delle aree premotorie e predominanza dell'iperintensità liquorale degli spazi subaracnoidei con relativo risparmio dell'area motoria primaria.

Nel Gennaio 2013 si ricovera nuovamente per accertamenti. L'EEG mostra sporadica attività theta di aspetto

puntuto sulle regioni temporali di dx su un ritmo di fondo alfa discretamente modulato; l'Ecocardiogramma trans-toracico mostra trascurabile insufficienza valvolare aortica e risulta negativo per pervietà del forame ovale e aneurisma del setto interatriale. L'ecocolore-doppler dei vasi epiaortici mostra ateromasia carotidea bilaterale in assenza di ripercussioni emodinamiche. In ragione di quanto sopra, viene prescritta terapia con cardioaspirina 100 mg/die ed escitalopram 10 mg/die e il paziente viene dimesso con diagnosi di "Deterioramento cognitivo di grado lieve su base vascolare-degenerativa".

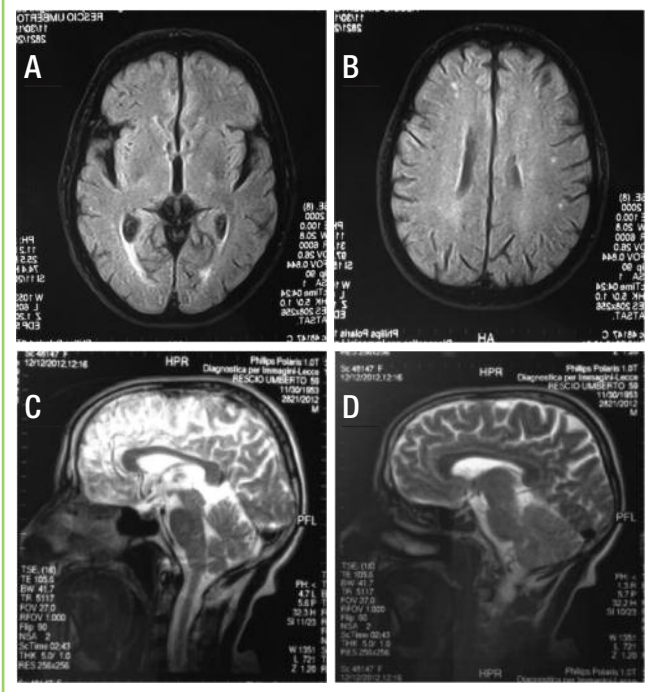
Nel Giugno 2013, in occasione di una successiva valutazione neurologica e neuropsicologica viene riscontrato un lieve deficit della memoria a breve termine, più evidenti deficit delle funzioni del linguaggio e disturbi del comportamento.

Approccio diagnostico-terapeutico

Il Paziente è stato sottoposto ad una batteria di test tarati e standardizzati (1), atti ad indagare specifiche aree cognitive.

Per il profilo cognitivo globale è stato usato il MMSE (2) che è risultato 30/30. È stato inoltre somministrato il MOCA test (3) dove si è ottenuto il risultato deficitario di 19/30. Più specificatamente, sono risultati deficitari i seguenti item: ripetizioni di frasi, fluency fonologica; recall di 5 parole e span inverso. Inoltre, il Digit Span test, che valuta la memoria verbale immediata, ha evidenziato una performance deficitaria rispetto alla media di riferimento. Il test di Corsi, che indaga la memoria visuo-spaziale immediata, ha mostrato risultati nel range medio-basso della norma nella prova in avanti e chiaramente deficitari, invece, in quella indietro. L'indagine della memoria a breve e a lungo termine, esaminata con le 15 parole di Rey, ha mostrato risultati deficitari sia nella rievocazione immediata che differita. Risultati deficitari sono stati inoltre riscontrati anche nei test che indagano le abilità linguistiche, sia nel test di fluency fonologica, sia nella prova di fluency semantica-categoriale. Inoltre, nella denominazione di oggetti il paziente ha presentato anomalie. Il Frontal Assessment Battery

Figura 4.
RMN encefalo del 12/12/2012.





(FAB) è risultato 14.3/18, con specifici deficit negli item di somiglianza e di fluenza fonemica. Il test delle Matrici Attentive è risultato medio-basso. La Geriatric Depression Scale è risultata 12/30.

È stato dunque concluso che il paziente, nonostante un MMSE normale, avesse un quadro neuropsicologico deficitario in diverse funzioni cognitive (memoria a breve termine, memoria a lungo termine, fluenze fonologiche e semantiche) e con risultati medio-bassi nelle funzioni attentive.

In base al quadro diagnostico è stata dunque confermata la terapia precedente (escitalopram 10 mg/die; cardioaspirina 100 mg/die) con l'aggiunta di un integratore alimentare a base di antiossidanti naturali (bacopa, astaxantina, fosfatidilserina, vitamina E); la scelta di quest'ultimo prodotto è stata motivata dall'intento di aggredire il sospettato processo neurodegenerativo alla base del quadro clinico, con sostanze in grado di agire sia sullo stress ossidativo che sui processi neuroinfiammatori e microangiopatici che sembrano sottendere tali quadri neuropatologici. In presenza di Declino cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment-MCI), infatti, così come nel Declino fisiologico legato all'età, può essere utile sfruttare il sinergismo tra estratto di *Bacopa monnieri*, principio dotato di proprietà antiossidanti, astaxantina, carotenoide con dimostrate capacità neuro protettive in vitro attraverso azione antiinfiammatoria e di protezione delle membrane mitocondriali, fosfatidilserina, fosfolipide costituente le membrane cellulari indispensabile nella coesione strutturale della cellula e nella modulazione di svariate funzioni (neurotrasmissione, regolazione dei passaggi ionici trans-membrana, processi energetici mitocondriali ecc.), vitamina E, noto antiossidante naturale attivo soprattutto nel sequestrare i radi-

cali perossilipidici che ossidano gli acidi grassi polinsaturi (PUFA).

A un mese di distanza è stato somministrato il test TYM (Test Your Memory) che è risultato in un punteggio finale di 27/50, con deficit in più domini cognitivi e in particolare in quelli relativi a conoscenza semantica, fluenza verbale, astrazione/categorizzazione, denominazione e memoria anterograda.

Il paziente, nel follow-up successivo ha mantenuto un MMSE nei valori di normalità (30/30 a quattro mesi e 29/30 a un anno dalla nostra prima osservazione).

Discussione

La presenza di precoci e insidiosi disturbi del comportamento che hanno preceduto di circa 2 anni il concludersi di disturbi multidominio delle funzioni cognitive ci hanno fatto pensare a una patologia neurodegenerativa coinvolgente la corteccia fronto-temporale.

Inoltre, la positività in molti test che esplorano le funzioni esecutivo-frontali (fluenza fonemica, astrazione, categorizzazione) anche a fronte di una normalità del MMSE ci ha fatto porre il sospetto diagnostico di Demenza Frontotemporale in Malattia Cerebrovascolare Cronica (4,5).

L'utilizzo di preparati antiossidanti e con potenzialità neurotrofiche e neuro protettive come un'associazione di *Bacopa monnieri*, astaxantina, fosfatidilserina e vitamina E possono essere utili nel contrastare o rallentare il declino cognitivo agendo sinergicamente sui processi neuro fisiopatologici che ne stanno alla base.



Bibliografia

1. Zahinoor I, et al. Brief cognitive screening instruments: an update. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:111-120.
2. Folstein MF et al. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psych Res* 1975;12:189-198.
3. Liew TM, et al. Diagnostic Utility of Montreal Cognitive Assessment in the Fifth Edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Major and Mild Neurocognitive Disorders. *J Am Med Dir Ass* 2014.
4. Neary D. Overview of frontotemporal dementias and the consensus applied. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10 Suppl 1:6-9.
5. Neary D, et al. Classification and description of frontotemporal dementias. *Ann N Y Acad Sci* 2000;920:46-51.

Bibliografia aggiuntiva

- Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. *Molecular Biology of the Cell*, 4 ed. New York: Garland Science;2002.
- Balvers WG, Boersma MG, Vervoort J, Ouwehand A, Rietjens IM. A specific interaction between NADPH-cytochrome reductase and phosphatidylserine and phosphatidylinositol. *Eur J Biochem* 1993;218(3):1021-1029.
- Bhattacharya SK, Bhattacharya A, Kumar A, Ghosal S. Antioxidant activity of *Bacopa monniera* in rat frontal cortex, striatum, and hippocampus. *Phytother Res* 2000;14:174-179.
- Britton G. Structure and properties of carotenoids in relation to function. *FASEB J* 1995;9:1551-1558.
- Chakravarty AK, Garai S, Masuda K et al. Bacopaside I and II: two pseudojubilogenin glycosides from *Bacopa monniera*. *Phytochemistry* 2001;58:553-556.
- Floreani M, Carpenedo F. Phosphatidylserine vesicles increase rat brain synaptosomal adenylate cyclase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;145(1):631-636.
- Genge BR, et al. Identification of three major matrix vesicle proteins as Ca and phosphatidylserine binding proteins. In: Pecile a, de Bernard B, eds. *Bone Regulatory Factors*. New York: Plenum Press;1989:76-92.
- Goto S, Kogure K, Abe K et al. Efficient radical trapping at the surface and inside the phospholipid membrane is responsible for highly potent antiperoxidative activity of the carotenoid astaxanthin. *Biochim Biophys Acta* 2001;1512:251-258.
- Kapoor LD. *CRC Handbook of Ayurvedic Medicinal Plants*. Boca Raton, FL: CRC Press Inc;1990;61.
- Jain P, Khanna NK, Trehan TN et al. Antiinflammatory effects of an Ayurvedic preparation, Brahmi Rasayan, in rodents. *Indian J Exp Biol* 1994;32:633-636.
- Moriyama Y, Nelson N, Maeda M, Futai M. Vanadate-sensitive ATPase from chromaffin granule membranes formed a phosphoenzyme intermediate and was activated by phosphatidylserine. *Arch Biochem Biophys* 1991;286(1):252-256.
- Morrot G, Zachowski A, Devaux PF. Partial purification and characterization of the human erythrocyte Mg²⁺(+)-ATPase. A candidate aminophospholipid translocase. *FEBS Lett*. 1990 Jun 18;266(1-2):29-32.
- Mosior M, Epand RM. Mechanism of activation of protein kinase C: roles of diolefin of phosphatidylserine. *Biochemistry* 1993;32(1):66-75.
- Moynagh PN, Williams DC. Stabilization of the peripheral-type benzodiazepine acceptor by specific phospholipids. *Biochem Pharmacol* 1992;43(9):1939-1945.
- Russo A, Borrelli F, Campisi A, et al. Nitric oxidelated toxicity in cultured astrocytes: effect of *Bacopa monniera*. *Life Sci* 2003;73:1517-1526.
- Russo A, Izzo A, Borrelli F et al. Free radical scavenging capacity and protective effect of *Bacopa monniera* L. on DNA damage. *Phytotherapy Res* 2003;17:870-875.
- Shing HK, Dhawan BN. Neuropsychopharmacological effects of the Ayurvedic nootropic *Bacopa monniera* Linn. (Brahmi). *Indian J Pharmacol* 1997;29:S359-S365.
- Stekhoven FM, Tijmes J, Umeda M, Inoue K, De Pont JJ. Monoclonal Antibody to phosphatidylserine inhibits Na⁺/K⁺-ATPase activity. *Biochim Biophys Acta* 1994;1194(1):155-65.