

QUESTIONI DI CLINICA



illumina[®]

Esperienze cliniche in neurologia
sul territorio nazionale

MEDIPRINT

QUESTIONI DI CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

Anno XI - n. 2(Suppl. 4)/2014
Reg. del Trib. di Roma n. 107 del 29/03/2004
Periodicità semestrale

©2014 **MEDIPRINT** S.r.l. a socio unico - Cod. 125/14
Direttore Editoriale: Antonio Guastella
Via Cossignano, 26-28 - 00138 Roma
tel. 06.8845351-2 - fax 06.8845354
mediprint@mediprint.it • www.mediprint.it

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (RM)

Finito di stampare nel mese di dicembre 2014



A che pazienti proporre illumina®?

Esperienza da un caso clinico

Margherita Alberoni

UO Neurologia Riabilitativa, IRCCS Santa Maria Nascente, Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano

Introduzione

Il caso clinico proposto è quello di un paziente con diagnosi di Deterioramento Cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI) di tipo amnesico, seguito longitudinalmente per due anni presso l'ambulatorio UVA del nostro Istituto.

Il costrutto dell'MCI, introdotto da Petersen e collaboratori della Mayo Clinic negli anni '90, è stato oggetto di revisioni e integrazioni nell'arco degli ultimi 15 anni (1).

Rientrano nell'etichetta diagnostica del MCI persone con disturbi cognitivi ma non affette da demenza, il cui declino cognitivo è documentato da dati anamnestici forniti dallo stesso soggetto o dai familiari e da una compromissione ai test cognitivi, oppure dall'evidenza di peggioramento nei test cognitivi nel corso del tempo, con attività basilari della vita quotidiana conservate e una prestazione quasi normale nelle attività strumentali complesse della vita quotidiana. La compromissione cognitiva può riguardare un singolo dominio (la memoria, più frequentemente, o altri), oppure coinvolgere diversi domini cognitivi (Fig. 1).

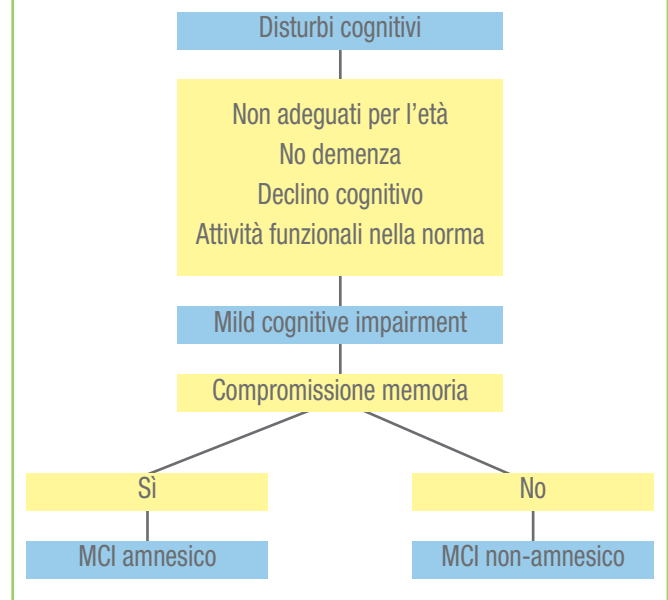
Circa la metà dei soggetti in questa condizione sviluppa entro i tre anni dalla diagnosi una demenza conclamata, con un tasso di conversione del 10-15% per anno (2,3). La prevalenza del MCI nella popolazione anziana varia dal 3% al 6% a secondo dei criteri e dei metodi usati per la diagnosi (4,5), arrivando fino al 15% nel Mayo Clinic Study of Aging (6).

Non esistono trattamenti farmacologici raccomandati per questa condizione: in particolare non esistono evidenze di una efficacia degli anticolinesterasici sulla progressione verso la demenza, a fonte anche di frequenti e rilevanti effetti collaterali (7).

Vi è per altro ampio consenso sul fatto che l'MCI rap-

Figura 1.

Flow chart del processo decisionale per porre diagnosi di Mild Cognitive Impairment e suoi sottotipi (Petersen, 2004; mod.)



presenti idealmente un target privilegiato per la comprensione dei meccanismi di sviluppo/evoluzione della demenza e per un intervento di tipo preventivo/precoce che avrebbe, se efficace, un grande impatto sulla Sanità Pubblica.

Note anamnestiche

L.G. uomo di 77 anni. In passato commerciante; in pensione da 12 anni. Giunge ad una prima visita presso l'Ambulatorio per i Disturbi della Memoria nel dicembre 2012, accompagnato dalla moglie.

In anamnesi patologica remota: neoplasia delle corde vocali operata sei anni prima; storia di pregressa trombosi



retinica a carico dell'occhio destro e da allora in terapia antiaggregante. Ipercolesterolemia lieve-moderata. Lieve ipertensione. Anamnesi familiare negativa per demenza. Terapia farmacologica in atto al momento della prima visita: simvastatina 20 mg, doxazosina 2 mg, acido acetil-salicilico 160 mg; brotizolam 0,25 mg.

Quadro clinico

Nell'arco degli ultimi due anni il paziente e la moglie riferiscono un progressivo peggioramento della memoria anterograda. Per ricordare impegni e scadenze deve fare riferimento assolutamente ad ausili esterni. Per ragioni professionali è comunque persona abituata ad annotarsi le cose da fare; segnala che adesso però questi appunti gli sono indispensabili. Se è peggiorata sicuramente la memoria incidentale, ricorda invece in maniera adeguata informazioni salienti o importanti. Non segnalate modificazioni peggiorative della memoria topografica. La sua memoria visiva, in particolare per volti noti, è invece un po' calata (gli è capitato di non riconoscere ex-clienti con cui aveva avuto contatti frequenti). Negli ultimi tempi si sono accentuati anche tratti depressivi, in particolare sotto forma di ideazione a sfondo pessimistico e preoccupazione per il proprio futuro.

Una risonanza magnetica dell'encefalo eseguita nel marzo del 2010 aveva documentato una condizione di atrofia corticale e in minor misura sottocorticale, in assenza di segni neuroradiologici di significato focale.

All'Esame Obiettivo Neurologico: paziente vigile, lucido, orientato, collaborante. Adeguata la registrazione di un breve memorandum (5/5); lacunoso il suo ricordo differito (1/5 rievocazione differita spontanea; 2/5 riconoscimento tra distrattori). Non segni neurologici focali di tipo deficitario. Bene le prove di coordinazione. Integri nervi cranici. Nella norma stazione eretta e cammino. Riflessi osteotendinei senza asimmetrie di rilievo. Risposta alla stimolazione cutanea plantare scorretta a sinistra.

Accertamenti svolti

Il paziente veniva sottoposto nel gennaio 2013 a una valutazione neuropsicologica, mediante una batteria di test standardizzati e tarati sulla popolazione italiana, che includeva la seguenti prove:

- Mini Mental State Examination (MMSE) (8), un test ampiamente utilizzato per lo screening delle demenze (9);
- prove di denominazione di figure;
- Token Test, per la valutazione della comprensione orale (10);
- Prove di fluenza verbale fonemica e semantica (11);
- Matrici progressive colorate di Raven (12) per la valutazione delle capacità di ragionamento astratto non verbale;
- Test dell'orologio (13) strumento di screening di facile e veloce somministrazione, adatto ad evidenziare la compromissione globale di funzioni corticali che caratterizzano il funzionamento cognitivo; esso valuta le funzioni visuo-spaziali, prassia costruttiva, memoria, attenzione, funzioni esecutive, concettualizzazione astratta e rappresentazione simbolica. La taratura italiana del test è quella pubblicata da Caffarra et al. (14).
- Test di copia e rievocazione della figura complessa di Rey per la valutazione delle abilità prassico-costruttive e della memoria a lungo termine visiva (15).
- Test di Free and Cued Selective Reminding (FCSRT) (16,17) un test di memoria in cui viene garantita e controllata l'effettiva codifica degli stimoli e viene valutato l'impatto sulla rievocazione della facilitazione attraverso un suggerimento semantico. È stato dimostrato che il FCSRT risulta essere in grado di diagnosticare la presenza di demenza (18), di discriminare malattia di Alzheimer e altre demenze (19,20) e di predire la progressione da MCI a demenza di Alzheimer (21). È stata recentemente pubblicata una taratura italiana di questo test (22).

Il test prevede l'apprendimento di 12 stimoli ed è suddiviso in due parti, una fase di codifica e una fase di rievocazione. Nella fase di codifica il soggetto deve indicare e denominare l'immagine dell'elemento corrispondente alla categoria semantica fornita dall'esaminatore (ad es: tra queste figure c'è quella di una verdura. Qual è?); la fase di codifica si conclude solo quando il soggetto ha completato ed è stato verificato l'apprendimento dei 12 item. La fase di memoria prevede prove di rievocazione immediata e differita, libera e con cues semantiche. La fase di rievocazione immediata si compone di tre trial, ognuno dei quali preceduto da un compito interferente



della durata di 20 secondi (conto all'indietro a partire da 100). Nella rievocazione immediata libera si richiede al soggetto di rievocare nell'ordine che preferisce il maggior numero di item precedentemente presentati. Il limite di tempo è di due minuti.

Al termine della rievocazione libera si passa alla rievocazione immediata "facilitata" (cued) in cui, solo per gli item non rievocati durante la rievocazione libera viene fornito dall'esaminatore il cue semantico e viene richiesto di rievocare l'item corrispondente (ad es: Tra le figure che ha imparato c'era una verdura. Qual era?).

Dopo trenta minuti di compiti interferenti non verbali si passa alla fase di rievocazione differita suddivisa anch'essa in una rievocazione immediata libera e, per gli item non ricordati, una rievocazione "facilitata" dal suggerimento semantico.

Il test dà luogo ai seguenti punteggi:

- Rievocazione libera immediata (Immediate Free Recall, IFR): somma degli item ricordati nelle tre prove di rievocazioni libera (range 0-36);
- Rievocazione immediata totale (Immediate Total recall, ITR): somma degli item ricordati complessivamente nelle prove di rievocazione immediata libera e facilitata (range 0-36);
- Rievocazione differita libera (range 0-12);
- Rievocazione differita totale DTR: data dalla somma della rievocazione differita libera e differita facilitata;
- Indice di sensibilità al suggerimento semantico, che viene calcolato con la seguente formula: ISC: IFR-ITR/IFR-36; l'indice di sensibilità al suggerimento semantico (ISC) permette una valutazione dell'efficacia del suggerimento semantico nel fornire una facilitazione nel recupero di informazioni (23). Ad esempio nel caso di un punteggio di 30 nella rievocazione libera immediata (IFR) e di 36 nella rievocazione totale immediata (ITR) il valore dell'indice di sensibilità al suggerimento semantico sarà 1.

- Numero di intrusioni.

I risultati dei test neuropsicologici del gennaio 2013 sono riportati nella tabella I. Il punteggio al MMSE risultava, dopo correzione per età e scolarità, patologico (23,7/30, cut off 24) e patologico risultava anche il punteggio al test dell'orologio, in cui il paziente commetteva

errori di natura semantica (numerazione errata e lancette indicanti l'orario sbagliato).

I test documentavano la presenza di disorientamento temporale e di deficit a carico della memoria, risultando patologica sia la prova di rievocazione differita della figura di Rey che le prove di rievocazione immediata (sia libera che totale) e differita al FCSRT. Il paziente risultava giovare in misura inferiore alla norma dei cues semantici. Sostanzialmente nella norma risultavano tutte le restanti funzioni cognitive indagate, e il quadro appariva compatibile con un decadimento cognitivo di grado lieve a prevalente impronta amnesica.

Una nuova Risonanza Magnetica dell'encefalo del gen-

Tabella I.
Test gennaio 2013: prospetto valutazione testistica.

	p.g.	p.c.	cut off	p.e.
Mini Mental State Examination	24	23,7	24	patologico
Prova del disegno dell'orologio	5/9		7	patologico
Funzioni linguistiche				
Test di denominazione	39/40			
Token test	33,5	34,5	26,50	4
Funzioni mnestiche a lungo termine				
Figura di Rey - rievocazione	0	0	6,20	patologico
FCSRT - immediate free recall	15	17,97	19,6	0
FCSRT - immediate total recall	33		<35	patologico
FCSRT - delayed free recall	0	0	6,32	0
FCSRT - delayed total recall	12		<11	nella norma
FCSRT - index of sensitivity of cueing	17/21=0,8		<0,9	patologico
FCSRT- number of intrusions	0		1	nella norma
Funzioni esecutive				
Fluenze fonemiche	18	27	17	3
Fluenze categoriali	25	35	25	3
p.m. Raven - serie A, A _e , B	21	27,5	18	2
Funzioni prassiche				
Figura di Rey - copia	35	35,81	28	nella norma
Scala di Hamilton	6		14	nella norma
Dominanza manuale				dx

p.g.=punteggio grezzo; p.c.=punteggio corretto; p.e.=punteggio equivalente; 0=patologico; 1=borderline; 2,3,4=normale; ADL=6/6 funzioni conservate; IADL=6/8 funzioni conservate



naio 2013 documentava la presenza di alcune lesioni lacunari iperintense sottocorticali e una modica atrofia cortico-sottocorticale.

Nella norma risultavano il dosaggio della vitamina B12 e del folato sierico, come anche la omocisteinemia basale. A fronte della selettività dei disturbi all'ambito mnestico ai test e dell'impatto nel complesso contenuto dei disturbi di memoria sulla vita quotidiana, con mantenuta autonomia nelle attività strumentali, si concludeva per una diagnosi di "Deterioramento Cognitivo Lieve di tipo Amnesico".

Visto il concorrere di note di deflessione dell'umore, veniva introdotta terapia antidepressiva con Escitalopram 10 mg/die e raccomandata l'assunzione di antiossidanti.

Follow-up

Al controllo eseguito a luglio 2013 i disturbi di memoria risultavano nel complesso stabili. Il punteggio del MMSE era ancora di 24/30, e il paziente permaneva pienamente autonomo nella gestione delle proprie finanze; guidava e assumeva autonomamente le terapie farmacologiche. Dal punto di vista cardiologico non sussistevano controindicazioni a terapia con anticolinesterasici, ma, stante la stabilità clinica veniva confermata la diagnosi di MCI amnesico, e non intrapresa terapia con anticolinesterasici. Si introduceva però *illumina*[®] 1 cp/die a stomaco pieno.

Alla vista di controllo del gennaio 2014 le condizioni neurologiche apparivano stabili. I disturbi di memoria non si erano aggravati. La moglie riferiva che in casa era più attento, partecipativo e più reattivo. Anche in occasione di questa visita il paziente rimaneva pienamente autonomo nella gestione delle proprie finanze; guidava abitualmente, senza difficoltà a carico dell'orientamento topografico, e manteneva una vita attiva anche socialmente (vedeva amici, giocava a carte). Continuava anche ad assumere autonomamente le terapie. Il punteggio al MMSE risultava in occasione di questa visita 24/30. Sulla scorta della positiva evoluzione clinica, si confermava la diagnosi di MCI e terapia con *illumina*[®] 1 cp/die.

Nella tabella II sono riportati i risultati dei test neuropsicologici di controllo eseguiti per monitorare l'evol-

zione del quadro cognitivo a gennaio 2014. Risultava lievemente migliorata la memoria a lungo termine visiva (Rievocazione differita della figura di Rey 4,5 vs 0) e si confermava il deficit di memoria a lungo termine già documentato a gennaio con accelerato oblio di nuove informazioni nella prova di memoria differita (0/12 in entrambe le valutazioni nella prova di rievocazione libera del FCSRT) a fronte di un lieve miglioramento della rievocazione immediata (21/36 vs 15). Permaneva patologica la capacità di usufruire della facilitazione semantica. Si rilevava un lieve peggioramento sia nella prova di fluenza semantica (da 25 a 21) che di prassia costruttiva (copia della figura complessa di Rey, da 35

Tabella II.

Test gennaio 2014: prospetto valutazione testistica.

	p.g.	p.c.	cut off	p.e.
Mini Mental State Examination	24	23,7	24	patologico
Prova del disegno dell'orologio	7/9		7	patologico
Funzioni linguistiche				
Boston Naming Test	13/15	13.75	9.8	4
Token test	33	34	26.50	4
Funzioni mnestiche a lungo termine				
Figura di Rey - rievocazione	4,5	7,47	6,20	borderline
FCSRT - immediate free recall	21	23,97	19,6	2
FCSRT - immediate total recall	33		<35	patologico
FCSRT - delayed free recall	0	0	6,32	0
FCSRT - delayed total recall	12		<11	nella norma
FCSRT - index of sensitivity of cueing	0,8		<0,9	patologico
FCSRT- number of intrusions	0		1	nella norma
Funzioni esecutive				
Fluenze fonemiche	18	27	17	3
Fluenze categoriali	21	31	25	2
p.m. Raven - serie A, A _B , B	20	26.5	18	2
Funzioni prassiche				
Figura di Rey - copia	32	32,81	28	borderline
Scala di Hamilton	6		14	nella norma
Dominanza manuale				dx

p.g.=punteggio grezzo; p.c.=punteggio corretto; p.e.=punteggio equivalente; 0=patologico; 1=borderline; 2,3,4=normale; ADL=6/6 funzioni conservate; IADL=6/8 funzioni conservate



a 32), pur permanendo i punteggi nell'ambito della normalità rispetto alla popolazione sana di riferimento. Il quadro di sostanziale stabilità clinica dal punto di vista dei disturbi di memoria si confermava anche in occasione della nostra ultima visita, risalente al novembre 2014. Persistono difficoltà di memoria episodica e prospettica (utilizza abitualmente ausili esterni, in maniera abbastanza sistematica), ma non ci sono modificazioni del livello di autonomia e la moglie conferma di vederlo più attivo e responsivo. Il punteggio al MMSE è risultato in questa ultima occasione 25/30 e stante la stabilità clinica, è stata confermata la diagnosi di MCI Amnesico e confermata l'assunzione di **illumina**® 1 cp/die.

Discussione

Nel caso sopra descritto il quadro cognitivo è rimasto sostanzialmente stabile nell'arco di quasi due anni di osservazione, e dopo l'introduzione di **illumina**®, un integratore alimentare costituito da estratto di *Bacopa monnieri*, estratto di *Haematococcus pluvialis* (astaxantina), fosfatidilserina derivata dalla soia e vitamina E di origine vegetale, i familiari hanno rilevato un miglioramento complessivo del paziente sul piano cognitivo, in particolare nel livello di attenzione e di partecipazione all'ambiente, beneficio perdurato per i 16 mesi successivi di osservazione. Il miglioramento clinico è stato documentato anche sotto forma di un miglioramento di alcuni punti del MMSE e da

un lieve miglioramento della prestazione testistica del paziente e una stabilizzazione dei deficit mnesici, documentata dalla prestazione a un test specificamente disegnato per lo studio delle difficoltà di registrazione e rievocazione mnestiche dei pazienti affetti da malattia di Alzheimer prodromica (24,25).

Oltre che essere fondamentale a fini diagnostici, una valutazione neuropsicologica analitica può consentire di analizzare anche la progressione dei deficit cognitivi nel tempo e di individuare precocemente e predire una evoluzione in senso demenziale del quadro di MCI (26,27). L'osservazione clinica e testistica su questo caso singolo è in linea con il risultato dello studio osservazionale di Zannotta e coll (28), che ha documentato un miglioramento nei diversi subtest dell'Alzheimer Disease Assessment Scale - parte cognitiva (ADAScog) e nel Clock Drawing Test in un gruppo di pazienti affetti da declino cognitivo lieve, e che l'effetto positivo del trattamento correla con il livello iniziale di MMSE, a suggerire una potenzialità del trattamento con **illumina**® per le sue azioni antinfiammatoria, antiossidante e di protezione sulla membrana plasmatica e mitocondriale, specie nelle forme molto iniziali di MCI.

Ovviamente solo studi più ampi, randomizzati e controllati, potranno avvalorare la positiva impressione derivata dall'osservazione di casi singoli, soprattutto alla luce dell'osservazione che i pazienti affetti da MCI sono caratterizzati da un'ampia variabilità individuale nelle modalità e tempi di evoluzione del quadro clinico (1).



Bibliografia

1. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C et al. Mild Cognitive impairment: a concept in evolution. *J Int Med* 2013;275:214-228.
2. Petersen, R. C. (ed.) Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease. New York: Oxford University Press, 2003.
3. Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF et al. Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2004;18:87-93.
4. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology* 2001;56:1683-1689.
5. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology* 2004;63:115-121.
6. Petersen RC, Roberts RO, Knopman D et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of Neurology* 2009;66:1447-1455.
7. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009132.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
9. Measso G, Cavarzeran F, Zappalà G et al. Il Mini Mental State Examination: studio normativo di un campione random della popolazione italiana. *Develop Neuropsychol* 1993;9:77-85.
10. Spinnler H, Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *It J Neurol Sci* 1987; Suppl.6.
11. Novelli G, Papagno C, Capitani E et al. Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su soggetti normali (normative values of three tests of lexical production). *Archivio di Psicologia Neurologia e Psichiatria* 1986;47:477-506.
12. Basso A, Capitani E, Laiacoma M. Raven's coloured progressive matrices: normative values on 305 adult normal controls. *Functional Neurology* 1987;2:189-194.
13. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 1989;37(8):725-729.
14. Caffarra P, Gardini S, Zonato F et al. Italian norms for the Freedman version of the Clock Drawing Test. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011;33:982-988.
15. Caffarra P, Vezzadini G, Dieci F et al. Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Neuro Sci* 2002;22:443-447.
16. Buschke H. Cued recall in Amnesia. *J Clin Neuropsychol* 1984;6(4):433-440.
17. Grober E, Buschke H. Genuine Memory Deficits in Dementia. *Developm Neuropsychol* 1987;3(1):13-36.
Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988;38:900-903.
18. Grober E, Lipton R, Hall C, Crystal H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* 2000;54:827-832.
19. Pasquier F, Grymonprez L, Lebert F, Van der Linden M. Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase* 2001;7:161-171.
20. Pillon B, Deweer B, Mitchon A et al. Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striato-frontal circuits? Comparison with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neurology* 1994;44:1264-1270.
21. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD. *Neurology* 2007; 69(19):1859-1867.
22. Frasson P, Ghirelli R, Catricalà E et al. Free and cued selective reminding test: an Italian normative study. *Neurol Sci* 2011;32:1057-1062.
23. Sarazin M, Chauvire V, Gerardin E et al. The amnesic syndrome of ippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *J Alzh Dis* 2010;22:285-294.
24. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734-746.
25. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9:1118-1127.
26. Duara R, Loewenstein DA, Greig MT et al. Pre-MCI and MCI: Neuropsychological, Clinical, and Imaging Features and Progression Rates. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:951-960.
27. Teng E, Tingus KD, Lu PH, Cummings JL. Persistence of Neuropsychological Testing Deficits in Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2009;28: 168-178.
28. Zanotta D, Puricelli S, Bonoldi G. Cognitive effects of a dietary supplement made from extract of *Bacopa monnieri*, astaxanthin, phosphatidylserine, and vitamin E in subjects with mild cognitive impairment: a noncomparative, exploratory clinical study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:225-230.