

S. Zago · M. Corbo · B. Poletti · L. Adobbati · V. Silani

## Aspetti cognitivi dei pazienti con malattie del motoneurone

**Riassunto** Nell'ambito dei deficit che possono manifestarsi, in modo differenziato, nella malattia del motoneurone, quelli cognitivi hanno per lungo tempo ricevuto scarsa attenzione. Gli studi neuropsicologici condotti negli ultimi quindici anni hanno però rivelato che un deterioramento delle attività corticali (e sottocorticali) extra-motorie può presentarsi nella classica fascia di pazienti Malattia del Motoneurone/Sclerosi Laterale Amiotrofica, dando origine o ad un rapido quadro di tipo dementigeno, per lo più ad impronta frontale (2–5%) o ad un lieve declino della capacità cognitiva che sembra incidere soprattutto sulle abilità frontali-esecutive (stime tra il 35% e il 48%). Alcuni autori hanno avanzato l'ipotesi che il riscontro di una lieve sintomatologia cognitiva di tipo frontale possa favorire con l'avanzare della malattia un quadro dementigeno di tipo frontotemporale (*demenza frontotemporale*). Sottotipi clinici di *impairment* cognitivo riguardanti le abilità di linguaggio orale e scritto e di memoria sono stati, inoltre, descritti sia nella classica forma Malattia del Motoneurone/Sclerosi Laterale Amiotrofica, sia nella sclerosi laterale primaria.

**Parole chiave** Malattie del motoneurone · Demenza · Demenza frontotemporale · Deterioramento cognitivo lieve

S. Zago (✉)  
Dipartimento di Scienze Neurologiche  
IRCCS Istituto Auxologico Italiano  
Via Spagnoletto 3, I-20149 Milano, Italia  
e-mail: stefano.zago1@tin.it

S. Zago · M. Corbo · B. Poletti · L. Adobbati · V. Silani  
Dipartimento di Scienze Neurologiche  
'Centro Dino Ferrari'  
Università degli studi di Milano  
IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

### Introduzione

Sotto la generica denominazione di malattia del motoneurone (MND, secondo l'acronimo anglosassone) viene rappresentato un insieme eterogeneo di affezioni che riconoscono, quale elemento in comune, l'esistenza di un processo degenerativo a carico della serie di vie collegate ai neuroni nella corteccia motoria primaria e ai tratti corticobulbari e corticospinali. Gli esiti clinici sono rappresentati da alterazioni a carattere progressivo a livello di particolari gruppi muscolari fino alla completa immobilità. Il paradigma clinico delle MND è rappresentato dalla *sclerosi laterale amiotrofica* (SLA o ALS secondo l'acronimo inglese), tanto che le MND vengono spesso designate con la doppia definizione di *motor neuron disease / amyotrophic lateral sclerosis* (MND/ALS).

Sebbene la possibilità di un rapido decadimento cognitivo nella MND/ALS fosse già stata rilevata nella prima parte del secolo scorso, l'area neuropsicologica è rimasta, a lungo poco investigata e solo negli ultimi quindici anni ha guadagnato l'interesse del clinico e del ricercatore (il 90% circa dei lavori nella letteratura data dal 1990 ad oggi). Una mole di dati è stata prodotta definendo i contorni clinici e, seppur parzialmente, patogenetici e anatomofunzionali del declino delle funzioni cognitive associate alla MND/ALS. Attualmente un coinvolgimento corticale (e sottocorticale) extra-motorio, sfociante in demenza o in alterazioni cognitive di lieve-moderata entità, viene, infatti, considerato come parte integrante della malattia.

### MND/ALS e demenza

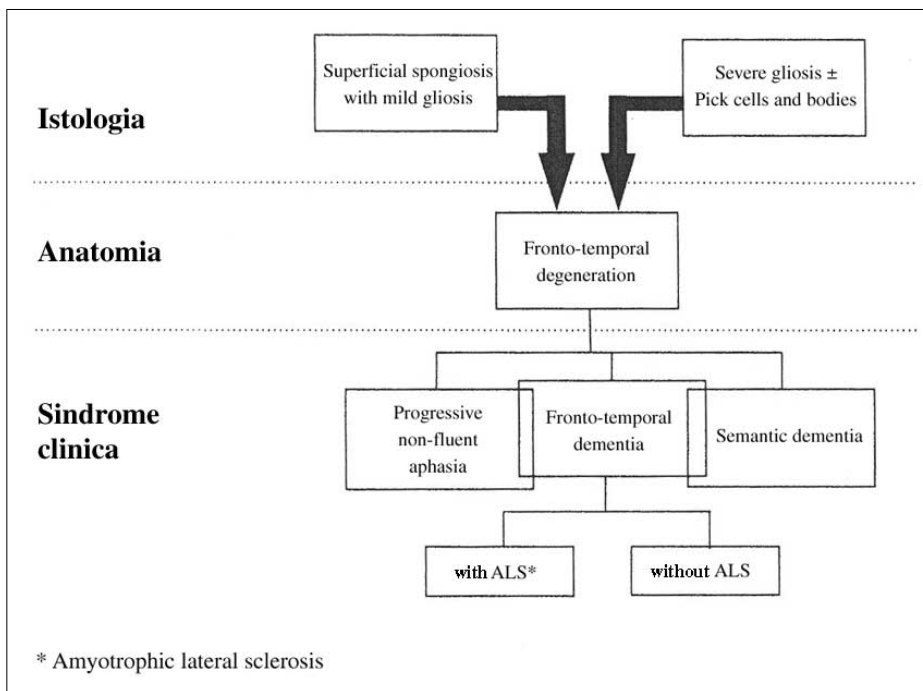
Come sopra menzionato, il binomio MND/ALS e demenza era stato sporadicamente riferito già nella prima parte del secolo scorso, ma l'attenzione dei ricercatori venne destata dall'osservazione verso la fine degli anni cinquanta, e negli

anni successivi, di una forma di MND individuata in Giappone che rapidamente si associava ad un quadro demenziale [1]. Questa forma, inizialmente considerata un'entità clinico-nosografica distinta, ha mostrato possedere caratteristiche sia cliniche che patologiche simili a quelle osservate in Europa e in Nord America. Il substrato patologico dei casi di MND con demenza esaminati in Europa, America e Giappone ha rilevato le classiche alterazioni della MND, caratterizzate da un danno neuronale nelle corna anteriori dei nuclei spinali e bulbari in associazione con una diffusa atrofia corticale, maggiormente concentrata nelle aree frontotemporali. Microscopicamente è stato possibile documentare la presenza di degenerazione microvacuolare e gliosi in assenza di alterazioni etiopatogenetiche suggestive per forme di demenza tipo Alzheimer, Pick o Corpi di Lewy. È stata pertanto sostenuta – anche su base differenziale istologica – la possibilità che l'insorgere di demenza nella MND/ALS rappresenti il *continuum* clinico-patologico di una entità a se stante, piuttosto che l'associazione casuale tra diverse forme neurodegenerative.

Il quadro clinico caratteristico della sindrome MND più demenza è risultato, per lo più, aderente ai criteri di degenerazione lobare frontotemporale (*frontotemporal dementia*, FTD), con sintomi eterogenei di presentazione quali depressione, apatia, giocosità, euforia, disinibizione, irritabilità, disturbi della condotta sociale, difficoltà di critica e giudizio e disordini in un largo spettro di test frontali-esecutivi. La sindrome è stata designata in vari modi: *ALS-dementia complex*, *ALS syndrome-frontal-type dementia* e, più usualmente con l'acronimo FTD/MND, ed è stata considerata dai più una variante della forma FTD secondo i criteri posti dai ricercatori di Lund e Manchester [2] (Si veda schema in Fig. 1).

Nella quasi totalità dei casi la sintomatologia frontale precedeva la comparsa del quadro MND. Solo in rari pazienti è stato dimostrato il percorso inverso, con la comparsa dei segni di compromissione del motoneurone prima dell'avvento del quadro cognitivo. Secondo alcuni autori, la presenza di segni di paralisi bulbare e l'amiotrofia, piuttosto che segni di interessamento corticospinale e corticobulbare, predisporrebbero allo sviluppo della forma conclamata FTD/MND [3]. Studi di *neuroimaging* condotti soprattutto tramite SPECT e PET, hanno inoltre evidenziato un ridotto flusso ematico cerebrale e di consumo locale del metabolismo del glucosio in varie regioni della corteccia frontale e temporale. Alla base della FTD/MND è stato anche suggerito un difetto genico familiare localizzato in una porzione del cromosoma 9q21-q22; comunque uno studio condotto in una famiglia svedese con 5 casi di FTD/MND non ha evidenziato tale difetto.

Dal punto neuropsicologico, particolare interesse ha destato un sottotipo clinico di FTD/MND, caratterizzato dall'iniziale presenza di un'afasia non fluente con agrammatismo e un danno selettivo nell'elaborazione dei verbi. Tale forma è stata ripetutamente descritta a partire dai primi anni novanta [4]. I classici segni di MND emergono diversi mesi dopo la comparsa dei sintomi afasici e dei tratti cognitivo-comportamentali ad impronta frontale. Tale forma è stata definita *motor neuron disease-dementia-aphasia syndrome*. Nei casi di questo tipo sottoposti ad indagine anatomo-patologica è stato possibile osservare un classico coinvolgimento della corteccia motoria e premotoria e un pronunciato interessamento patologico nell'area di Broca (area 44 di Broadmann) e dell'area 45 [4]. Merita qui segnalazione anche il caso isolato, descritto da alcuni ricercatori giapponesi, in cui il



**Fig. 1** Inquadramento delle atrofie frontotemporali secondo la classificazione del gruppo di Lund e Manchester [2]

quadro FTD/MND era accompagnato da un'alessia per i caratteri kanji e da una perdita del significato associato alle parole [5].

Come detto, diversi autori concordano nel ritenere che la FTD/MND sia un'entità con caratteristiche clinico-patologiche tali da distinguerla dalle altre forme neurodegenerative. Tuttavia tale affermazione è mitigata dall'osservazione di pazienti NMD + demenza con caratteristiche frontali in cui è stato evidenziato un *pattern* istopatologico appartenente alla demenza di Alzheimer, di Pick o a Corpi di Lewy. Di fatto, quindi, la presentazione clinica 'frontale' della demenza nella NMD potrebbe – almeno in alcuni casi – riflettere la distribuzione dei cambiamenti patologici a livello delle regioni frontali piuttosto che un esatto sottotipo istologico di malattia.

---

### Il decadimento cognitivo lieve nella MND/ALS e nella PLS

Un altro rilevante capitolo relativo agli aspetti cognitivi nella MND/ALS concerne la presenza di un decadimento cognitivo subclinico o di lieve entità (i cosiddetti *non-demented MND*). Anche recentemente, alcuni studi si sono posti il quesito se esiste o meno un disordine neuropsicologico nella MND/ALS. Un lavoro condotto da Massman et al. [6] su una casistica di 146 pazienti mediante un'ampia batteria neuropsicologica ha stabilito che il 35,6% dei pazienti evidenziava segni di un coinvolgimento cognitivo con almeno due punteggi al disotto del 5° percentile ai test psicometrici somministrati. Portet et al. [7] in una casistica di 23 pazienti MND/ALS hanno rilevato deficienze cognitive nel 48% dei pazienti esaminati. I deficit più comuni evidenziati in questi studi riguardavano gli aspetti frontali-esecutivi, con problemi di controllo attentivo, di fluency verbale, di discriminazione visiva e di apprendimento strategico di liste di parole. Da parte di alcuni autori è stata avanzata l'ipotesi che la presenza di un lieve deficit cognitivo ad impronta frontale costituirebbe un predittore significativo per lo sviluppo di un successivo indementimento con caratteristiche frontali [3]. Problemi mnesici sono stati più volte segnalati nella MND/ALS, ma per lo più ricondotti a problemi di organizzazione del materiale da ricordare a livello di codifica o a problemi nell'applicazione di una strategia di recupero. Si tratterebbe quindi di problemi addebitabili alla disfunzione frontale. Anche disturbi del linguaggio sono stati rilevati in alcuni pazienti MND/ALS con una condizione cognitiva non dementigena. Secondo alcuni autori una prognosi neuropsicologica sfavorevole si avrebbe nei pazienti con lieve deficit cognitivo, associato a rilevanti segni bulbari.

Oltre che nella MND/ALS, disturbi cognitivi sono stati anche rilevati nella sclerosi laterale primaria (*Primary*

*Lateral Sclerosis, PLS*) in cui predomina una progressiva spasticità di origine corticospinale senza un rilevante interessamento del secondo motoneurone. Caselli et al. [8], in un gruppo di 9 pazienti con diagnosi di PLS, hanno rilevato un decadimento cognitivo lieve di tipo frontale in 8 dei 9 pazienti esaminati. Un peculiare disturbo della scrittura è stato recentemente identificato da Zago et al. [9] in 6 pazienti con diagnosi di PLS ad insorgenza bulbare. Questi pazienti, con completo mutismo, evidenziavano nella scrittura di parole e frasi numerose omissioni, dislocazioni e aggiunte. Il deficit è stato ricondotto a un difetto del processo di ripetizione mentale dell'informazione lessicale messo in atto durante il processo di scrittura.

---

### La valutazione longitudinale dei pazienti con NMD

Un grosso problema rimasto aperto in letteratura riguarda la possibilità di monitorare longitudinalmente le capacità cognitive dei pazienti MND/ALS, dalle fasi iniziali fino al decorso avanzato della malattia. Infatti, l'aggravarsi della sintomatologia motoria impedisce di fatto l'esecuzione di gran parte dei tradizionali test psicometrici. Una misura indiretta dell'integrità cognitiva nelle fasi avanzate di malattia è stata ottenuta da Kotchoubey et al. [10], applicando i potenziali evocati cognitivi in tre pazienti con MND/ALS in cui, oltre ad incapacità di movimento, erano preclusi anche i movimenti oculari. In tutti e tre i pazienti gli autori hanno potuto dedurre un certo grado di risparmio cognitivo anche dopo un lungo periodo di immobilità e di ventilazione artificiale. Presso il Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Istituto Auxologico Italiano di Milano è in corso di validazione una batteria neuropsicologica computerizzata specificamente orientata alla verifica cognitiva longitudinale della MND/ALS, in cui le risposte sono dedotte dal semplice movimento di apertura e chiusura degli occhi. Oltre alla verifica nel tempo del deficit cognitivo, la batteria si propone di verificare la capacità decisionale del paziente, cioè di essere nella condizione di poter decidere riguardo ad un trattamento stabilito dal giudizio clinico del medico.

---

### Bibliografia

1. Mytsuyama Y, Takamya S (1993) Presenile dementia with motor neuron disease in Japan. *Arch Neurol* 36:592–593
2. Brun A, England B, Gustafson L et al (1994) Consensus statement. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. Lund and Manchester groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:416–418
3. Neary D, Snowden JS, Mann DM (2000) Cognitive change in motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 180:15–20

4. Bak TH, O'Donovan DG, Xuereb JH et al (2001) Selective impairment of verb processing associated with pathological changes in Brodmann areas 44 and 45 in the motor neuron disease-dementia-aphasia syndrome. *Brain* 124:103–120
5. Iroi A, Okuma Y, Fukae J et al (2002) Amyotrophic lateral sclerosis presented with alexia of Kanji and word meaning aphasia. *No To Shinkei* 54:903–907
6. Massman PJ, Sims J, Cooke N et al (1996) Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 61:450–455
7. Portet F, Cadilhac C, Touchon J, Camu W (2001) Cognitive impairment in motor neuron disease with bulbar onset. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2:23–29
8. Caselli RJ, Smith BE, Osborne D (1995). Primary lateral sclerosis. A neuropsychological study. *Neurology* 45:2005–2009
9. Zago S, Poletti B, Corbo M et al (2003) Dysgraphia as the presenting symptom of Primary Lateral Sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 4[Suppl]:P191, 205
10. Kotchoubey S, Lang S, Winter S, Birbaumer N (2003) Cognitive processing in completely paralyzed patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 10:551–558