

Stato dell'arte della valutazione e della riabilitazione cognitiva nella sclerosi multipla

Maria Giulia Corni

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia cronica autoimmune demielinizzante del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Si stima siano oltre 122.000 le persone colpite da SM in Italia, con una diffusione doppia nel sesso femminile rispetto a quello maschile; nella maggior parte dei casi la diagnosi avviene fra i 20 e i 40 anni di età (Barometro della Sclerosi Multipla - 2019, AISM).

La patogenesi della sclerosi multipla è caratterizzata da un danno o da una perdita della guaina mielinica che riveste ed isola le fibre nervose. Le aree di perdita di mielina, definite “placche” o “lesioni”, disseminate sia in funzione della dimensione temporale sia di quella spaziale, possono interessare differenti regioni del sistema nervoso centrale e del midollo spinale, comportando la comparsa di una vasta gamma di sintomi. Anche il decorso della patologia è caratterizzato da un'ampia variabilità ⁽¹⁾: la forma più frequente è quella de-

finita recidivante-remittente (SM-RR), determinata da un'alternanza di episodi acuti (recidive) e successivi periodi di recupero parziale o totale dei sintomi (remissioni). Può gradualmente convertirsi nella forma secondariamente progressiva (SM-SP), contraddistinta da un progressivo accumulo di disabilità nel tempo, con o senza ricadute occasionali nel corso della progressione clinica. Un ulteriore fenotipo di sclerosi multipla, la primariamente progressiva (SM-PP), è caratterizzato da un graduale peggioramento della disabilità neurologica sin dall'esordio dei primi sintomi in assenza di riacutizzazioni prima della progressione clinica. La sindrome clinicamente isolata (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*) è determinata da un singolo episodio clinico che riflette un evento infiammatorio demielinizzante focale o multifocale nel SNC della durata di almeno 24 ore ⁽²⁾. Infine, è stata descritta un'entità neuroradiologica, definita Sindrome Radiologicamente Isola-

ta (RIS, *Radiologically Isolated Syndrome*), caratterizzata dal riscontro accidentale alla RM di anomalie suggestive di sclerosi multipla in assenza di segni/sintomi caratteristici della patologia ⁽¹⁾.

Le manifestazioni cliniche

La sclerosi multipla può essere caratterizzata da una varietà di manifestazioni cliniche: disturbi della sensibilità, spasticità, difficoltà di coordinazione e di equilibrio, fatica, dolore, disturbi visivi, nonché alterazioni cognitive-comportamentali. Il deficit cognitivo è oggi riconosciuto come uno dei sintomi più frequenti della SM; può manifestarsi sin dagli stadi più precoci di malattia, determinando severe ricadute sia sulla qualità di vita del paziente e dei suoi familiari, sia sull'efficacia nella vita quotidiana, in attività come la guida, le relazioni sociali, l'occupazione lavorativa e lo studio. La presenza di alterazioni cognitive è associata anche ad una scarsa aderenza ai trattamenti, tra i quali quelli *disea-*

se-modifying⁽³⁾. Nella complessa patogenesi delle alterazioni cognitive nella sclerosi multipla possono contribuire lesioni coinvolgenti sia la sostanza bianca sia la sostanza grigia, con particolare interessamento di una porzione dell'ippocampo (CA1), del *network* prefrontale-temporale, del talamo e dei gangli della base^(4,5). La presenza di alterazioni dell'umore, quali depressione e ansia, nonché la fatica percepita dal paziente, possono aggravare ulteriormente il quadro cognitivo.

Valutazione neuropsicologica nella sclerosi multipla

Il deficit cognitivo può manifestarsi in tutte le forme di malattia: è descritto nel 25-30% dei pazienti con CIS, nel 30-40% dei pazienti con SM-RR a cinque anni dalla diagnosi, fino ad una prevalenza del 60% nelle forme progressive di patologia⁽³⁾. Le alterazioni cognitive interessano principalmente la velocità di elaborazione di informazioni e la *working memory*, ma anche la memoria episodica, l'attenzione, le funzioni esecutive e le abilità visuo-spaziali. Risulta pertanto fondamentale, nella pratica clinica, implementare la valutazione cognitiva che permetta di rilevare l'eventuale presenza di alterazioni mediante test di *screening* o batterie neuropsicologiche più approfondite.

Fra i test di *screening* più sensibili alla valutazione della velocità di elaborazione e dell'attenzione sostenuta si annovera il *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) nella versione orale; di rapida somministrazione, è caratterizzato da buone proprietà psicometriche ovvero una sensibilità dell'82%, una specificità del 60% ed un limitato "effetto pratica". Tra gli

strumenti di rapida somministrazione, quindi, consigliati nella pratica clinica quotidiana, è suggerita anche la batteria BICAMS (*Brief International Cognitive Assessment for MS*), che permette di indagare tre dei domini cognitivi più frequentemente compromessi nella sclerosi multipla: la velocità di elaborazione di informazioni (mediante il *Symbol Digit Modalities Test* - SDMT), la memoria verbale (mediante il *Controlled Verbal Learning Test* - CVLT II) e la memoria visuo-spaziale (mediante il *Brief Visuospatial Memory Test Revised* - BVMT-R).

Strumenti neuropsicologici più approfonditi richiedono una maggiore esperienza clinica e prevedono un maggior tempo di somministrazione. Tra questi, le due batterie più utilizzate sono la BRB - Batteria Breve Ripetibile di test neuropsicologici (Rao *et al.*, 1986) - e la MACFIMS - *Minimal Assessment of Cognitive Functions in MS*⁽⁶⁾, per le quali sono disponibili valori normativi tarati sulla popolazione italiana.

La BRB è composta da test che indagano l'apprendimento di materiale verbale (*Selective Reminding Test*, SRT) e visuo-spaziale (*10/36 Spatial Recall Test*, SPART), la velocità di elaborazione di informazioni e l'attenzione sostenuta (SDMT), la memoria di lavoro (*Paced Auditory Serial Addition Test*, PASAT 3" e 2") e la fluenza semantica (*Word List Generation*, WLG). Il tempo medio di somministrazione è di circa 30 minuti. È necessario, tuttavia, considerare che le prove neuropsicologiche di cui si compone la batteria BRB sono da molti considerate non sufficientemente rappresentative delle funzioni esecutive; per superare a ciò, la batteria può essere integrata con ulteriori singole prove

formali (ad esempio, il test di Stroop, per la valutazione dei processi attentivo-inibitori).

La seconda batteria neuropsicologica più utilizzata per valutare la presenza di deficit cognitivi nei pazienti con SM è la MACFIMS, che indaga la fluenza fonemica (*Controlled Oral Word Association Test*, COWAT), l'apprendimento visuo-spaziale (*Brief Visuospatial Memory Test-Revised*, BVMT-R), la memoria di lavoro (PASAT 3" e 2"), la percezione visuo-spaziale (*Judgment of Line Orientation Test*, JLO), l'apprendimento verbale (CVLT), la velocità di elaborazione di informazioni (SDMT) e le funzioni esecutive (*Delis-Kaplan Executive Function System Sorting Test*, D-KEFS ST).

Un vantaggio della batteria MACFIMS rispetto alla BRB è quindi rappresentato dalla completezza, prevedendo anche l'esplorazione delle funzioni esecutive. Nel 2018 è stato pubblicato un *consensus paper* italiano in merito alla valutazione del deficit cognitivo associato alla sclerosi multipla nella pratica clinica⁽³⁾: gli Autori suggeriscono di condurre la valutazione in una fase non acuta di malattia (ad almeno un mese dopo l'ultima ricaduta/trattamento con steroidi) e, preferibilmente, durante ogni visita di *follow-up*, mediante l'utilizzo di una scala di *screening*. La somministrazione con regolarità di test neuropsicologici, infatti, può aiutare il clinico sia nella valutazione dell'attività di malattia, sia nelle scelte terapeutiche⁽⁷⁾. È stata inoltre sottolineata la necessità di associare la valutazione di ulteriori fattori che possono sovrapporsi al deficit cognitivo, quali la fatica e i sintomi ansioso-depressivi, mediante la somministrazione di scale specifiche.

Riabilitazione cognitiva nella sclerosi multipla

I dati della letteratura non consentono ancora di determinare se le terapie *disease-modifying* attualmente disponibili abbiano un'influenza sulle alterazioni cognitive, così come risultano ancora deboli le evidenze a favore di una reale efficacia dei *training* riabilitativi cognitivi.

Nel 2014 una metanalisi Cochrane⁽⁸⁾ ha esaminato 20 studi, per un totale di 986 partecipanti (20 controlli e 966 pazienti con fenotipo prevalentemente remittente-ricidivante), finalizzati alla verifica dei possibili effetti indotti da una riabilitazione cognitiva, sia formali (rilevati mediante testistica neuropsicologica), sia qualitativi (ricaduta sullo svolgimento delle attività della vita quotidiana, sul livello di fatica, sui

sintomi ansioso-depressivi e sulla qualità della vita percepita).

Nonostante sia stato riscontrato uno scarso livello di efficacia dei training neuropsicologici sul deficit cognitivo, nell'interpretazione dei dati assume particolare rilievo l'ampia eterogeneità della casistica studiata, con riferimento non solo al decorso e al grado di severità della patologia, ma anche al livello di compromissione cognitiva di ogni singolo paziente e alla durata/frequenza/obiettivo dell'intervento cognitivo proposto.

Analizzati singolarmente, infatti, diciotto dei venti studi esaminati hanno mostrato benefici, in particolar modo sulle capacità mnestiche e sulla memoria di lavoro.

Molteplici studi condotti mediante tecniche di *neuroimaging* hanno

inoltre descritto fenomeni di neuroplasticità indotti dai trattamenti di riabilitazione cognitiva proposti⁽⁹⁾. Nel lavoro di Leavitt *et al.*⁽¹⁰⁾ è stato descritto un trattamento riabilitativo di apprendimento verbale che ha dimostrato per la prima volta un aumento della connettività neurale fra due *network* implicati nella memoria: il *network* ippocampale, coinvolto nella codifica di nuove informazioni, e il *Brain Default Network* (di cui fanno parte il giro precentrale sinistro, il giro frontale medio sinistro, il giro del cingolo sinistro), implicato nel consolidamento *off-line* e costante di nuove memorie. Sumowski *et al.*⁽¹¹⁾ hanno sottolineato la necessità di adottare un approccio riabilitativo che sia olistico, ovvero strutturato tenendo in considerazione aspetti di tipo co-

IT/NONNI/0719/0022 - 08/07/2019



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità di vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 44 44 22 (lun-sab; 8.00-20.00).



APP

Personalizzabile in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzabile e multicanale, al fianco del paziente e del Centro SM.

adveva
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

Da sempre
ti siamo vicini.
Ora, ancora di più.

Dall'esperienza maturata con il servizio Rebinfo nasce **adveva**®, il nuovo programma di supporto personalizzato e multicanale di Merck dedicato ai pazienti in trattamento con Rebif®: un aiuto concreto per l'aderenza al trattamento e le sfide quotidiane.

Al fianco del paziente e del centro SM.

gnitivo (profilo lesionale, alterazioni neuropsicologiche), emotivo e psicosociale del singolo paziente, potenziandone i punti di forza.

A causa dell'elevata eterogeneità dei casi studiati, sia in termini di profili di alterazione cognitiva, sia relativamente alle variabili di vita personali, ad oggi non è stato possibile determinare parametri univoci per lo studio e l'applicazione clinica dei progetti di neuroriabilitazione, che spazino dall'uso di *training* computerizzati a quello di tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva (ad esempio, TMS e tDCS) ⁽¹²⁾.

Conclusioni

Il deficit cognitivo è diffusamente considerato uno dei sintomi più frequenti nella sclerosi multipla ed una delle principali fonti di disabilità neurologica nei pazienti, a causa della severa ricaduta sulla qualità di vita del soggetto e sulle capacità di far fronte alle richieste ambientali (personali, professionali e sociali). Diventa, quindi, di fondamentale importanza, nella pratica clinica, l'implementazione della valutazione formale delle alterazioni cognitive, mediante l'utilizzo sia di scale di *screening* sia di batterie più appro-

fondite. Sulla scorta della letteratura recente, è importante che un percorso di riabilitazione cognitiva sia olistico, ovvero personalizzato in base agli aspetti cognitivi (profilo lesionale, alterazioni cognitive), emotivi e psicosociali del singolo paziente. Ad oggi, le evidenze a favore di una reale efficacia dei *training* cognitivi riabilitativi sono ancora limitate, sebbene promettenti; sarà quindi necessario, in futuro, investire in studi nel campo della neuroriabilitazione e neuromodulazione, al fine di ottenere un'implementazione anche di questi percorsi nella pratica clinica ■

Bibliografia

1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.
3. Amato MP, Brescia Morra V, Falautano M, et al. Cognitive assessment in multiple sclerosis—an Italian consensus. *Neurol Sci*. 2018;39(8):1317-24.
4. DeLuca GC, Yates RL, Beale H, Morrow SA. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiologic and Pathologic Insights. *Brain Pathol*. 2015;25(1):79-98.
5. Pitteri M, Dapor C, Pisani AI, et al. Executive functioning affects verbal learning process in multiple sclerosis patients: behavioural and imaging results. *J Neuropsychol*. 2019 Nov 30. doi: 10.1111/jnp.12198.
6. Grossi P, Portaccio E, Bellomi F. The minimal neuropsychological assessment of MS patients (MACFIMS): normative data of the Italian population. *Neurol Sci*. 2020;41(6):1489-96.
7. Kalb R, Beier M, Benedict RH, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018;24(13):1665-80.
8. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD009131.
9. Chiaravalloti ND, Genova HM, DeLuca J. Cognitive Rehabilitation in multiple sclerosis: the role of plasticity. *Front Neurol*. 2015;6:67.
10. Leavitt VM, Wylie GR, Girgis PA, et al. Increased functional connectivity within memory networks following memory rehabilitation in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav*. 2014;8(3):394-402.
11. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018;90(6):278-88.
12. Nasios G, Bakirtzis C, Messinis L. Cognitive Impairment and Brain Reorganization in MS: Underlying Mechanisms and the Role of Neurorehabilitation. *Front Neurol*. 2020; 11:147.