



Malattia di Alzheimer: uso di marker liquorali e traccianti dell'amiloide nella diagnosi precoce

Dott.ssa Mariolina Congedo

Neurologo distrettuale presso Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Premessa

È frequente la richiesta da parte dei cittadini sia d'informazioni sul significato clinico e prognostico di **disturbi della memoria soggettivamente riportati** e non evidenti dal punto di vista funzionale, che quella di **valutazione del rischio nei congiunti asintomatici di un ammalato**, nel timore che ci sia una predisposizione familiare. Questo testo intende fornire informazioni imparziali su questi temi, in linguaggio comprensibile ai non addetti ai lavori.

Si farà riferimento alla condizione di **lieve deterioramento cognitivo (*mild cognitive impairment, MCI*) (1)**, che non necessariamente evolve nella malattia di Alzheimer. La definizione di MCI è stata oggetto di numerose revisioni: indica prestazioni cognitive inferiori alla media del comune invecchiamento, senza ancora interferire in modo significativo con le attività quotidiane (2).

Non si farà riferimento alla comune denominazione di *demenza senile*, perché è un uso scorretto della terminologia: la senilità, o meglio **l'invecchiamento**, è un fattore di rischio per demenza (3) ma

- non è condizione inevitabile per la diagnosi di demenza, che può interessare soggetti di età inferiore ai 65 anni,

- non comporta di necessità l'insorgenza di demenza.

Non saranno trattati gli aspetti connessi alla familiarità per malattia di Alzheimer.

Definizioni di malattia e demenza di Alzheimer

La **malattia di Alzheimer** può essere intesa come

- deposizione cerebrale fuori dalle cellule del sistema nervoso, chiamate neuroni, di beta-Amiloide (frammentazioni di varia lunghezza di APP, precursore della proteina amiloide, d'ora in avanti A, di cui A β 42, uno dei frammenti più lunghi, è considerato molto tossico), con formazione di placche delle dimensioni di 0,1 mm, circondate da neuroni in degenerazione,
- comparsa di agglomerati neurofibrillari dentro ai neuroni, costituiti dalla proteina tau, espressione del deterioramento del citoscheletro (rete di filamenti e tubuli connessi tra loro, che si estende nelle cellule).

La **demenza di Alzheimer** è caratterizzata da sintomi clinici. Le alterazioni anatomo-patologiche sopra descritte si verificano molto prima della comparsa dei sintomi della demenza, e non le sono associate di necessità.

1. Petersen RC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Archives of Neurology 1999; Vol. 56:303–8.

2. Dubois B, et al (2010) Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol 9:1118–1127.

3. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. Winblad B, et al. Lancet Neurol 2016; 15: 455–532.

Le placche di amiloide sono alterazioni comuni negli ultra-settantenni; **il 30% di soggetti anziani sani presentano una distribuzione cerebrale di beta-amiloide in quantità comparabile a quella dei malati di demenza.** Il nesso con la proteina tau non è chiaro.

Anche la proteina tau non è specifica della malattia di Alzheimer, ma si trova in alcune malattie neurodegenerative, identificate appunto come *tauopatie*.

Per *biomarcatori* s'intendono marcatori in vivo dell'anatomia patologica della malattia di Alzheimer come:

- una riduzione della concentrazione della proteina A β 42 nel liquor cefalorachidiano (fluido che avvolge cervello e midollo spinale ed occupa gli spazi interni al sistema nervoso centrale ovvero cisterne, sistema ventricolare e canale midollare) insieme a un aumento della proteina tau nelle due varianti T-tau e P-tau;
- l'individuazione delle placche di amiloide con traccianti specifici nella PET (positron emission tomography) (3).

Diagnosi clinica, precoce e predittiva

Nella **diagnosi clinica** della malattia conclamata l'utilità della diagnostica strumentale più sofisticata è limitata, perché la condizione è diagnosticabile dal clinico, secondo criteri riconosciuti (DSM V o NINCDS-ADRD). Cioè, la diagnosi in questo caso deriva dall'osservazione dei sintomi del paziente, dalle conclusioni dei test neuropsicologici e dall'esclusione di altre condizioni mediante TC (tomografia computerizzata) o RM (risonanza magnetica) dell'encefalo ed esami del sangue.

Per **diagnosi precoce** s'intende la diagnosi nella sintomatologia iniziale, cioè nel deterioramento cognitivo lieve (MCI) che è già evidenziabile dai clinici. Combina criteri clinici, di laboratorio, radiologici e di medicina nucleare.

Per **diagnosi predittiva** s'intende quella nel soggetto sano, che non presenta nessun sintomo. È quella che si cerca di effettuare in soggetti con familiarità, con tecniche di biologia molecolare,

per individuare uno o più geni considerati responsabili.

Biomarcatori nella diagnostica della malattia di Alzheimer

La tabella 1 riporta i dati relativi a una revisione Cochrane (4) che ha selezionato studi clinici condotti in soggetti con MCI di cui si era valutata l'A β liquorale e plasmatica (qui non riportata) e l'evoluzione successiva in demenza di Alzheimer o altre forme di demenza degenerativa. Lo scopo della revisione è verificare l'accuratezza diagnostica (cioè quanto l'indice misurato è vicino alla realtà) del dosaggio di A β rispetto alla diagnosi di malattia di Alzheimer ovvero alla deposizione cerebrale di placche di amiloide. La soglia patologica non è standardizzata per cui può differire fra studi.

Nonostante la più recente classificazione di Dubois consideri il dosaggio dei biomarcatori liquorali fra i criteri diagnostici per malattia di Alzheimer, da questa revisione emerge che misurare nel liquor dei soggetti con MCI un livello di A β abnormemente basso ha un valore diagnostico aggiuntivo limitatissimo. Considerata in modo isolato, la misura dell'A β 42 liquorale presenta una trascurabile specificità (probabilità d'individuare i malati) e una modesta sensibilità (probabilità d'individuare i sani), cioè un valore di LR+ (si veda la tabella esplicativa in fondo a p. 3) che indica un vantaggio aggiuntivo molto limitato per individuare gli ammalati, e un valore di LR- (si veda la tabella esplicativa in fondo a p. 3) che indica una moderata, maggiore utilità a individuare soggetti sani.

Nella tabella 2 sono riportati i dati relativi a un'altra revisione Cochrane (5) che ha selezionato studi clinici condotti in soggetti con MCI di cui si era valutata la proteina tau liquorale e l'evoluzione successiva in demenza di Alzheimer. Lo scopo della revisione è verificare l'accuratezza diagnostica del dosaggio di tau rispetto alla diagnosi di malattia di Alzheimer.

4. Ritchie C, et al. Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 6.
5. Ritchie C, et al. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3.

Tabella 1 – Aβ42 nel liquido cefalo-rachidiano (4)

	Sensibilità in % (stimata alla specificità mediana)	Specificità in % (mediana)	LR+ (LR-) per valori mediani	N studi (N ammalati/ N totale) % mediana di conversione*
Tutte le demenze				
Aβ42 liquorale	56-65 (63)	47-76 (75)	2,51 (0,50)	4 studi (N 188/464) 45
Malattia di Alzheimer (AD)				
Aβ42 liquorale	36-100 (81)	29-91(64)	2,22 (0,31)	14 studi (N 436/1349) 38
Demenze diverse da AD				
Aβ42 liquorale	8-63	35-67		3 studi (N 61/385) 16

* conversione da MCI a demenza.

Tabella 2 – Proteina tau liquorale (5)

	Sensibilità in % (stimata alla specificità mediana)	Specificità in % (mediana)	LR+ (LR-) per valori mediani	N studi (N ammalati/ N totale) % mediana di conversione*
Malattia di Alzheimer (AD)				
t-tau liquorale	51-90 (77)	48-88 (72)	2,72 (0,32)	7 studi (N 291/709) 37
p-tau liquorale	40-100 (81)	22-86 (48)	1,55 (0,39)	6 studi (N 164/492) 37

* conversione da MCI a demenza.

Tabella esplicativa delle Tab. 1 e 2

	Malattia +	Malattia -
Test +	Vero Positivo (VP)	Falso Positivo (FP)
Test-	Falso Negativo (FN)	Vero Negativo (VN)
	P (VP+FN)	N-P (FP+VN)

Sensibilità = $VP/(VP+FN)$ ovvero la misura della possibilità di escludere la diagnosi
Specificità = $VN/(FP+VN)$ ovvero la misura della possibilità di fare la diagnosi
Likelihood Ratio (LR) o rapporto di verosimiglianza positivo o negativo:
LR+ = $sensibilità/1-specificità$, cioè quanto un test positivo aumenti la probabilità che l'individuo testato sia ammalato
LR- = $1-sensibilità/specificità$, cioè quanto un test negativo riduca la probabilità che l'individuo testato sia ammalato

La soglia patologica della proteina liquorale non è standardizzata, per cui può differire fra studi e vi sono altre ragioni d'incertezza nell'interpretazione dei dati.

Come nel caso della riduzione liquorale del dosaggio di A β , anche per l'incremento liquorale del dosaggio di tau la sensibilità è maggiore della specificità, con relativa maggior utilità di tali biomarcatori nell'escludere la malattia di Alzheimer piuttosto che nell'ammetterla.

Marcatori per l'amiloide

La PET cerebrale mediante l'uso di traccianti per l'amiloide (florbetapir, flutemetamol, florbetaben) può evidenziare la presenza di placche di amiloide. L'Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN) nel 2015 ha prodotto alcune raccomandazioni (6) rispetto alla richiesta appropriata di tale esame, evidenziando anzitutto che la deposizione di amiloide non è esclusiva della malattia di Alzheimer.

I pre-requisiti per considerare la PET amiloide sono

- un documentato deterioramento cognitivo (valutazione mediante test neuropsicologici)
- in una condizione d'incertezza diagnostica
- con la prospettiva che la dimostrazione dei depositi di amiloide possa favorevolmente contribuire alla definizione diagnostica e alla gestione clinica del paziente.

Le raccomandazioni dell'AIMN indicano che i pazienti che potrebbero avvantaggiarsi della PET amiloide, dopo *neuroimaging* morfologico (risonanza magnetica) e possibilmente funzionale (FDG-PET, SPECT) non conclusivo, sono quelli

- con MCI ed esami neuroradiologici d'incerta interpretazione,
- con MCI ad esordio atipico, per escludere la malattia di Alzheimer, nella prospettiva d'individuare cause rimovibili, evitando di atten-

dere la progressione del deterioramento senza mettere in atto misure utili a contrastarlo,

- con possibile malattia di Alzheimer ma con esordio o decorso atipici o condizioni concomitanti che rendano incerta la diagnosi,
- di età ≤ 65 anni con MCI o demenza per cui si cerchi una migliore definizione diagnostica persistendo delle incertezze,
- con sindromi focali come l'afasia progressiva, in cui si voglia escludere una malattia di Alzheimer (6).

Il limitato numero di studi, l'esiguità della popolazione trattata, la variabilità di sensibilità e specificità riportate e l'elevato costo non consentono attualmente di raccomandare l'uso routinario di uno o più marcatori per l'amiloide registrati nella diagnosi precoce della demenza di Alzheimer (7, 8, 9).

La PET amiloide non serve per diagnosi clinica di demenza di Alzheimer, né per valutarne la progressione, né in soggetti esenti da deficit cognitivi documentati; non può sostituirsi alle indagini genetiche in caso di familiarità, non ha un valore medico-legale. Invece rappresenta un modo per individuare l'amiloidosi cerebrale e il rischio di malattia di Alzheimer che tale condizione comporta (6).

Conclusioni

Nella diagnosi precoce della demenza di Alzheimer l'uso dei biomarcatori o dei traccianti dell'amiloide è in fase di approfondimento: non usarli nella diagnostica abituale non priva il paziente di una diagnosi circostanziata.

Nella valutazione della progressione da MCI a demenza sia il dosaggio dei biomarcatori liquorali che la PET amiloide non offrono risposte conclusive. In alcune condizioni incerte più esami possono concorrere alla diagnostica differenziale fra cui, in casi molto selezionati, la PET amiloide.

6. Guerra UP, et al. Recommendations from the Italian Interdisciplinary Working Group (AIMN, AIP, SINDEM) for the utilization of amyloid imaging in clinical practice. 2015 Jan 24 Neurological Sciences.

7. Martínez G, et al. 18F PET with florbetaben for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11.

8. Martínez G, et al. 18F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11.

9. Martínez G, et al. 18F PET with flutemetamol for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11.