Diagnosi precoce della malattia di Alzheimer: perché e come?

Pur in assenza di una cura, la diagnosi precoce della demenza presenta notevoli vantaggi: sostegno nel modificare lo stile di vita, possibilità di meglio pianificare il proprio futuro, migliore comprensione di sintomi e comportamenti, tutto ciò associato ad un impatto positivo sull'organizzazione dei sistemi sanitari.

Di Stefano F. Cappa *(Istituto Universitario Studi Superiori IUSS Pavia e IRCCS Fondazione Mondino, Pavia)*

Uno dei concetti che ha veramente rivoluzionato la ricerca sulla malattia di Alzheimer negli ultimi decenni è legato alla **metafora del "viaggio" nella malattia**. Una grande quantità di evidenze ha dimostrato, in modo ormai solidissimo, che la demenza rappresenta solo la sfortunata meta di un itinerario lunghissimo, della durata di decenni, che si volge nel cervello di chi è destinato ad arrivarci, per la maggior parte del tempo in totale assenza di qualsiasi manifestazione evidente.

La demenza: un lungo processo di malattia

Il percorso di malattia inizia con un grande punto interrogativo (purtroppo non sappiamo ancora cosa scateni il processo, al di fuori dei rari casi ove una mutazione genetica ne sia responsabile), prosegue con una serie di fenomeni patologici complessi, associati alla deposizione di proteina anomale, che portano attraverso meccanismi molteplici alla sofferenza fino alla morte dei neuroni, fino ad arrivare alla comparsa di sintomi che riflettono la compromissione dei sistemi neuronali coinvolti, come i circuiti della memoria, dell'orientamento nello spazio e del linguaggio. Questa **concezione "dinamica" della malattia** come un lungo processo ha una conseguenza intuitiva di fondamentale importanza: se i sintomi clinici compaiono solo alla fine di una lunga storia di malattia, della quale rappresentano il risultato finale conseguente ad un effetto pressochè irreversibile, ovvero la morte dei neuroni, **i nostri sforzi si devono indirizzare alle fasi più precoci della malattia**, quando i danni sono limitati il più possibile. Idealmente questa situazione di realizza quando non sono ancora presenti le manifestazioni cliniche, cioè in soggetti che si trovano in una fase "presintomatica". Sicuramente una eventuale terapia che riuscisse a bloccare o, più realisticamente, rallentare i primi gradini del processo, prima della morte dei neuroni, rappresenterebbe l'approccio più efficace. Questa possibilità richiederebbe però la disponibilità di un esame di screening, come già avviene nel caso di altre malattie, ad elevata accuratezza, innocuo e poco costoso. Anche se molte ricerche si indirizzano verso questo obiettivo, ad oggi l'alternativa immediata è rappresentata dalla **diagnosi precoce**. Con questo termine ci si riferisce alla accurata valutazione clinica di soggetti nella fascia di età caratteristica per lo sviluppo della malattia (sopra i 60 anni) che si presentino al medico lamentando le prime manifestazioni cliniche che potrebbero essere collegate alle prime fasi del processo patologico. Tipicamente si tratta di difficoltà di memoria recente, ma anche problemi nel trovare le parole o nell'orientarsi in luoghi poco familiari. Anche le modificazioni del comportamento e dell'umore mai presentati in precedenza non vanno trascurate. Nella grande maggioranza dei casi questi disturbi vengono riferiti in prima battuta al medico di medicina generale, cui spetta il difficile compito di decidere se procedere ad accertamenti ulteriori o semplicemente rassicurare il paziente, magari preoccupato per le normali riduzioni di prestazione associati all'invecchiamento fisiologico (Box 1).

Un declino della memoria e di altre capacità cognitive (linguaggio, orientamento spaziale, attenzione, ragionamento…) in una persona anziana può essere una manifestazione di una malattia neurodegenerativa.

Molte altre sono però le cause possibili da considerare, ad esempio:

- Depressione e ansia
- Patologia vascolare cerebrale
- Sindrome delle apnee del sonno
- Deficit di Vitamina B12 e folati
- Malattie della tiroide, renali, epatiche e respiratorie
- Abuso di alcool
- Farmaci (es. anticolinergici, benzodiazepine) e droghe
- Disturbi della visione e dell'udito.

Fonte: elaborazione dell'autore

Box 1 – Cause di declino cognitivo nel soggetto anziano

Una buona strategia, se questa prima fase diagnostica non consente di individuare una causa per i disturbi soggettivi riferiti, è raccomandare un controllo a distanza (in genere sei mesi) per valutarne l'evoluzione. Se l'insieme delle informazioni ricevute e l'andamento clinico conferma il sospetto di una potenziale fase precoce della malattia di Alzheimer, vi è l'indicazione ad una valutazione specialistica. Questo è uno "snodo" del viaggio nella malattia di Alzheimer che è tuttora oggetto di un vivace dibattito, con posizioni in forte contrasto.

Percorsi per la diagnosi precoce della demenza

Quale è il vantaggio di fare una diagnosi precoce di una malattia progressiva che non siamo in grado di bloccare? Numerosi sono gli studi che hanno affrontato l'analisi del rapporto rischi-benefici di una diagnosi precoce della malattia di Alzheimer. Una bella analisi della letteratura disponibile (Sabbagh et al., 2020) indica tra i benefici della diagnosi precoce la possibilità di partecipazione a studi sperimentali di nuovi farmaci, l' identificazione di cause trattabili/reversibili che simulano la malattia di Alzheimer, la motivazione a modificare lo stile di vita (dieta, esercizio fisico, attività cognitiva, interazione sociale) con effetto preventivo sull'evoluzione della malattia, la possibilità di pianificazione del proprio futuro, associata ad un impatto positivo sulla organizzazione dei servizi sanitari. Molta attenzione è stata dedicata anche agli effetti negativi, come il rischio di falsi negativi e falsi positivi, legati a mancata accuratezza degli strumenti diagnostici, le reazioni di stress e depressione alla rivelazione della diagnosi e il carico sul medico di famiglia e sui servizi specialistici. Le posizioni, a tal proposito, non sono univoche, anche se il bilancio globale, sulla base delle esperienze disponibili, indica una prevalenza degli aspetti positivi, con la possibilità di un ulteriore incremento in seguito alla introduzione di farmaci con efficacia nel modificare in senso positivo il decorso della malattia.

Percorso diagnostico nel soggetto con sospetto deficit cognitivo lieve
Primo livello: Esame clinico, test di screening cognitivo, esami ematochimici, tomografia computerizzata o risonanza magnetica cerebrale.
Secondo livello: Valutazione neuropsicologica completa, Tomografia ad Emissione di Positroni con Fluorodesossiglucosio (FDG PET); esame del liquo cerebrospinale.
Terzo livello: Tomografia ad Emissione di Positroni con tracciante per beta amiloide,

Fonte: elaborazione dell'autore

Tabella 1 – Percorso diagnostico nel soggetto con sospetto deficit cognitivo lieve

Nella tabella 1 è descritto il percorso diagnostico suggerito dalle raccomandazioni di consenso italiane (Boccardi et al., 2020), che prevede un percorso di diagnosi che inizia con una approfondita valutazione clinica, comprendente l'uso di test neuropsicologici che indichino la presenza di deficit cognitivi a carattere obiettivo, ovvero che dimostrino prestazioni deficitarie rispetto a quelle attese per soggetti di età e livello educativo comparabile. La presenza di deficit obiettivo porta alla diagnosi di deficit cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI). In queste situazioni viene consigliato al paziente di effettuare una serie di esami strumentali, la cui finalità è dimostrare che il deficit è dovuto alla presenza del processo patologico alzheimeriano sopra descritto, piuttosto che ad altre condizioni patologiche. Queste comprendono sia altre malattie neurodegenerative che un ampio spetto di condizioni, alcune delle quali prive di carattere progressivo o addirittura reversibili, come la depressione. La conclusione di questo processo è quindi una possibile diagnosi di malattia di Alzheimer in fase iniziale (prodromica), ovvero di una condizione associata ad un rischio elevato di progressione verso la demenza, oppure l'attribuzione dei deficit ad altra causa.

I punti nodali dei percorsi di diagnosi precoce della demenza

La descrizione di questo percorso "ideale" mette in evidenza quali siano i **punti nodali del "viaggio"**, il cui funzionamento è cruciale per garantire una diagnosi corretta a qualsiasi cittadino. Il primo è senza dubbio costituito dal medico curante, cui spetta la fase fondamentale dell'attenzione ai sintomi soggettivi, del primo inquadramento diagnostico e delle decisioni sul percorso successivo. E' evidente che gli elementi essenziali per questa prima fase hanno a che fare con la motivazione, la formazione e la disponibilità di piani diagnostici aggiornati. Molto lavoro importante si sta svolgendo in questo ambito, ad esempio da parte dell'Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale. Un interessante lavoro (Grande et al., 2020) ha indagato il ruolo dei medici di medicina generale nell'identificazione dei soggetti a rischio per malattia di Alzheimer, su una popolazione sopra i 60 anni di età seguita da almeno 10 anni. L'incidenza era del 0.09% persona/anno, ed i fattori associati a rischio aumentato erano la presenza di deficit di memoria, come atteso, ma anche i comportamenti motori aberranti, ansia, agitazione e allucinazioni. Questi dati confermano la rilevanza del ruolo del medico di medicina generale nell'identificazione dei soggetti a rischio per la demenza. La possibilità di associare alla semplice osservazione clinica qualche agile strumento di rilevazione di un possibile declino cognitivo, come il GPCog (Pirani et al, 2017) potrebbe aumentare la sensibilità diagnostica in questa fase, essenziale per il **successivo passaggio, ovvero il riferimento al centro specialistico, in generale il Centro per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD)**. Anche a questo livello molto è necessario fare, in termini di orari di apertura, disponibilità di personale e di accesso agli esami strumentali, per rendere

l'offerta adeguata alle richieste e equamente distribuita sul territorio nazionale.

Considerazioni conclusive

E' evidente come la disponibilità di nuovi farmaci che possano modificare il decorso della malattia di Alzheimer possa avere un impatto importante sulla richiesta di diagnosi precoce e precisa. Gli aspetti che necessitano un'attenta considerazione sono molteplici. In primo luogo, **la richiesta di diagnosi precoce e quanto più possibile precisa è destinata ad aumentare**. Questo implica la necessità di costruire, su tutto il territorio nazionale una rete di centri di riferimento, in grado di svolgere le indagini strumentali relative alla misurazione dei biomarcatori di malattia (risonanza magnetica, esame del liquor cerebrospinale, tomografia ad emissione di positroni). A questo proposto va citato il **progetto nazionale Interceptor**, finanziato dall'AIFA e dal Ministero della Salute, che mira allo sviluppo di un algoritmo diagnostico efficace e sostenibile per la diagnosi dei soggetti a rischio per malattia di Alzheimer che possano avere la maggiore possibilità di beneficiare da eventuali terapie attive sul decorso della malattia. **Oltre alla fase diagnostica, dovrà essere definito anche il piano di follow-up e farmacovigilanza, e considerato anche il possibile problema posto da indicazioni selettive**, che escludano ad esempio i pazienti in fase avanzata di malattia, per i quali devono essere proposto percorsi di assistenza che rispondano alle necessità dei pazienti e delle famiglie. Queste considerazioni relative ad un futuro che ci auguriamo il più vicino possibile non devo ovviamente mettere in secondo piano l'estensione delle problematiche collegate alla malattia di Alzheimer in tutto le sue fasi. E' importante sottolineare che anche allo stato attuale molto si può fare molto per ciascun paziente, e lo si può fare meglio con una diagnosi corretta in fase iniziale di malattia.

BIBLIOGRAFIA

Boccardi, M., Nicolosi, V., Festari, C., Bianchetti, A., Cappa, S., Chiasserini, D., Falini A., Guerra U.P., Nobili F., Padovani A., Sancesario G., Morbelli S., Parnetti L., Tiraboschi P., Muscio C., Perani D., Pizzini F. B., Beltramello A., Salvini Porro G., Ciaccio M., Schillaci O., Trabucchi M., Tagliavini F., Frisoni G.B., (2020), *Italian consensus recommendations for a biomarker?based aetiological diagnosis in mild cognitive impairment patients,* in European journal of neurology, 27(3), 475-483, Mar.

Grande G., Vetrano D. L., Mazzoleni F., Lovato V., Pata M., Cricelli C., Lapi F., (2020), *Detection and Prediction of Incident Alzheimer Dementia over a 10-Year or Longer Medical History: A Population-Based Study in Primary Care*, in Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 49(4), 384-389.

Pirani A., Benini L., Codeluppi P. L., Ricci C., Casatta L., Lovascio S., Pellegrini M., Mazzoleni F., Brignoli O., (2017), *Il GPCog nel case-finding del deterioramento cognitivo in Medicina Generale: esperienze nella pratica ambulatoriale*, in Rivista Società Italiana di Medicina Generale, 6, 20-4.

Sabbagh M. N., Boada M., Borson S., Chilukuri M., Doraiswamy P.M., Dubois B., Ingram J., Iwata A., Porsteinsson AP., Possin K.L., Rabinovici G.D., Vellas B., Chao S., Vergallo A., Hampel H., (2020), *Rationale for early diagnosis of mild cognitive impairment (mci) supported by emerging digital technologies*, in The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease, 7(3), 158-164.