

# Diagnosticare la malattia di Alzheimer

M. Sarazin, L. Hamelin, F. Lamari, M. Bottlaender

*Il numero di pazienti dementi è stimato pari a 24 milioni di individui nel mondo, dei quali la maggioranza è affetta da una malattia di Alzheimer (MA). È stato realizzato uno sforzo crescente per contrastare l'espansione della malattia. Questo ha permesso di comprendere meglio la fisiopatologia della malattia e di sviluppare nuovi strumenti diagnostici in grado di individuare, in vivo, i meccanismi biologici. Tale arsenale clinico permette, ormai, di porre una diagnosi fin dallo stadio iniziale della malattia, basandosi, al tempo stesso, su degli indicatori clinici neuropsicologici e di neuroradiologia (risonanza magnetica [RM], medicina nucleare) e su degli strumenti laboratoristici (bioindicatori del liquido cefalorachidiano [LCR] e immagini amiloidi alla tomografia per emissione di positroni [PET]), che informano sull'eziologia. Questo iter clinicobiologico ha portato a ridefinire i criteri della diagnosi di MA. Questi strumenti biologici permettono anche di pensare alla malattia diversamente, riferendosi non più unicamente all'identificazione di una sindrome clinica ma anche all'identificazione del processo fisiopatologico sottostante. Questo ragionamento biologico tiene conto delle due vie patologiche proteiche principali associate alla malattia, quella della proteina amiloide che porta alle placche amiloidi, che si instaurano parecchi anni prima dei sintomi, e quella della proteina tau, che conduce alla formazione delle degenerazioni neurofibrillari e associate ai segni clinici.*

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

**Parole chiave:** Alzheimer; Diagnosi; Bioindicatori; MCI

## Struttura dell'articolo

■ <b>Contesto: integrare gli indicatori biologici all'iter clinico</b>	1
■ <b>Fisiopatologia ed espressione clinica della malattia</b>	2
■ <b>Classificazione degli strumenti diagnostici</b>	2
■ <b>Strumento neuropsicologico e valutazione clinica</b>	4
Sindrome amnesica come indicatore della lesione ippocampale	4
Lesione delle funzioni strumentali ed esecutive	5
Atipie cliniche	5
Esame neurologico somatico	5
■ <b>Risonanza magnetica cerebrale</b>	5
Risonanza magnetica strutturale: evidenziare un'atrofia ippocampale	5
Risonanza magnetica e lesioni vascolari	6
■ <b>SPECT e PET-FDG: indicatore topografico della disfunzione neuronale</b>	6
■ <b>Indicatori fisiopatologici della malattia di Alzheimer</b>	7
Bioindicatori del liquido cefalorachidiano	7
Immagini amiloidi alla tomografia per emissione di positroni	10
■ <b>Diagnosi genetica della malattia di Alzheimer</b>	11
■ <b>Nuovi criteri diagnostici della malattia di Alzheimer</b>	11

## ■ Contesto: integrare gli indicatori biologici all'iter clinico

Da più di 25 anni, la diagnosi della malattia di Alzheimer (MA) si basa sui criteri clinici del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) e dell'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA). Questi criteri propongono tre livelli di certezza diagnostica:

- la diagnosi è definitiva se la diagnosi clinica è confermata dall'esame neuropatologico;
- la diagnosi è probabile se la sindrome clinica è tipica ma senza una conferma neuropatologica;
- la diagnosi è possibile se la sindrome clinica è atipica ma senza altra alternativa diagnostica apparente e malgrado l'assenza di una conferma neuropatologica<sup>[1]</sup>.

Secondo questa definizione, il quadro clinico tipico di MA associa un deficit della memoria episodica di instaurazione progressiva alla lesione di almeno un altro settore cognitivo e a possibili sintomi neuropsichiatrici, inducendo una ripercussione nella vita sociale e nell'autonomia della vita quotidiana. I criteri NINCDS-ADRDA propongono la realizzazione di esami di neuroradiologia (TC o risonanza magnetica [RM] cerebrale) per escludere altre cause di sindrome demenziale, come delle lesioni vascolari, tumorali, infettive o, ancora, infiammatorie. Gli

strumenti laboratoristici specifici di MA, che non erano ancora noti all'epoca dell'elaborazione di questi criteri, non erano evidentemente richiesti. La sensibilità e la specificità dei criteri della NINCDS-ADRDA per distinguere i soggetti che hanno una demenza dovuta alla MA dai soggetti senza demenze si situano intorno all'80%, ma la loro pertinenza per distinguere la MA dalle altre demenze è modesta (23-88%) [2,3].

Uno dei limiti di questi criteri è di essere applicabili solo allo stadio clinico della sindrome demenziale. Ora, è rapidamente apparso necessario identificare la MA a uno stadio iniziale, stadio che precede la sindrome demenziale e che si presenta sotto forma di un disturbo cognitivo leggero (denominato comunemente *mild cognitive impairment* [MCI]) di tipo amnesico. A questo stadio, la diagnosi è difficile, in quanto i sintomi restano discreti e possono confondersi con altri processi eziologici patologici o, anche, fisiologici.

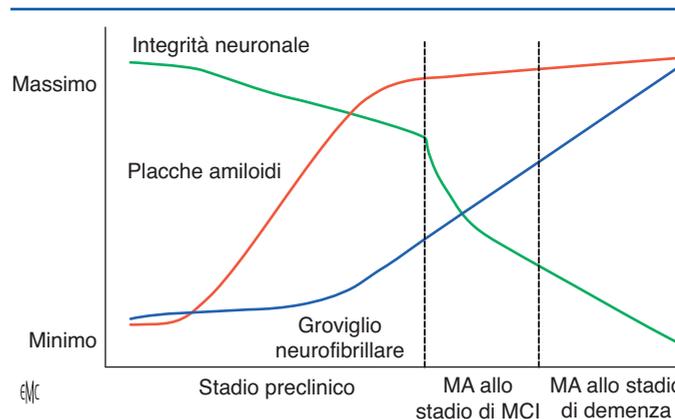
La scoperta degli indicatori biologici, riflesso delle lesioni neuropatologiche caratteristiche della malattia, ha permesso di superare l'ostacolo della diagnosi precoce. La possibilità di basare il ragionamento diagnostico su degli indicatori fisiopatologici, come i bioindicatori del LCR e le immagini amiloidi alla tomografia per emissione di positroni con il *Pittsburgh compound B* (PET-PIB), ha aperto il campo della diagnosi eziologica, facendo uscire la MA dalla semplice descrizione fenotipica clinica, che rappresentava, fino ad allora, la sola base della diagnosi [1]. L'iter diagnostico della MA è, così, evoluto verso un iter clinicobiologico. Questo approccio combinato clinico, di neuroradiologia e laboratoristico permette di migliorare la qualità della diagnosi fin dallo stadio di MCI. Ciò ha condotto i gruppi di lavoro della National Institute of Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) a pubblicare, nel 2011, nuovi criteri diagnostici della MA adattati tanto allo stadio di demenza che allo stadio di MCI della MA, includendo i nuovi indicatori biologici/fisiopatologici [4,5].

## ■ Fisiopatologia ed espressione clinica della malattia

Il nuovo approccio alla diagnosi di MA si basa sull'utilizzo dei bioindicatori della MA. Questi consentono di identificare il processo eziologico associato ai sintomi. È, quindi, importante riassumere qui le basi della fisiopatologia della MA e la loro interpretazione in vivo.

Le principali lesioni neuropatologiche osservate nel corso della MA possono essere schematicamente suddivise in tre categorie: le degenerazioni neurofibrillari (DNF), che sono dovute all'accumulo intracellulare di proteina tau (*tubulin-associated unit*) anormalmente fosforilata, i depositi extracellulari di peptide A $\beta$  (peptide beta-amiloide<sub>1-42</sub>) e le perdite sinaptiche o neuronali. La placca neuritica (o placca senile) è una lesione composita, che comprende allo stesso tempo un deposito di peptide A $\beta$  (il cuore) e delle lesioni neurofibrillari (la corona). La MA si accompagna a un'angiopatia amiloide cerebrale in grado variabile e a una reazione infiammatoria e immunitaria spontanea alla periferia delle placche amiloidi.

Le DNF sono composte da depositi di coppie di filamenti elicoidali costituiti da proteine tau anormalmente fosforilate. Diferenti isoforme della proteina tau sono normalmente presenti nelle cellule e negli assoni. Queste proteine sono associate ai microtubuli del citoscheletro e svolgono un ruolo nel mantenimento dell'architettura neuronale e nel trasporto vescicolare lungo gli assoni. L'iperfosforilazione della proteina tau modifica queste capacità funzionali. Dissociandosi dai microtubuli, questi ultimi non assicurano più la loro funzione di mantenimento dell'architettura neuronale, portando, così, alla morte neuronale. Le DNF si instaurano in modo progressivo seguendo uno schema topografico ben determinato. Le DNF si osservano inizialmente nelle aree entorinale e transentorinale, situate sulla quinta circonvoluzione temporale (giro paraippocampale) e, poi, interessano l'ippocampo, per raggiungere, infine, l'isocorteccia (le aree associative multimodali, quindi le aree unimodali e, infine, le aree sensoriali primarie). La topografia delle DNF costituisce un indice preciso dello stadio di gravità della MA, definita in sei stadi rag-



**Figura 1.** Cronologia delle lesioni e conseguenze cliniche [81]. MA: malattia di Alzheimer; MCI: *mild cognitive impairment*.

gruppati a due a due (stadi entorinali, limbici e isocorticali) [3]. I sintomi clinici della MA sono correlati alla topografia delle DNF.

Nella pratica clinica, i principali bioindicatori, considerati il riflesso indiretto della patologia tau (DNF), si basano sul dosaggio nel liquido cefalorachidiano della proteina tau totale (tau) e delle isoforme della proteina tau fosforilata (P-tau 181 e P-tau 231).

I depositi amiloidi derivano dall'accumulo del peptide amiloide A $\beta$ 1-42 (A $\beta$ 42) derivante dall'azione proteolitica delle beta- e, quindi, delle gamma-secretasi sulla proteina precursore dell'amiloide (APP) transmembrana. Questa via, detta amiloidogena, porta alla formazione di peptidi, estremamente idrofobi, dapprima sotto forma di monomeri, che si aggregano in oligomeri, poi in polimeri, assumendo, allora, un aspetto beta a pieghe che costituiscono le placche amiloidi intracerebrali. Le fasi di progressione delle placche amiloidi, descritte da Thal et al. [6], non seguono lo stesso schema di progressione descritto per le DNF [6]. Il deposito amiloide inizia nel neocortex (fase 1) e progredisce verso l'ippocampo (fase 2), i nuclei grigi (fase 3) e il tronco cerebrale (fase 4), fino al cervelletto (fase 5). Contrariamente alle DNF, i sintomi clinici non sono correlati alla topografia e alla gravità delle placche amiloidi.

Nella pratica clinica, i principali bioindicatori considerati riflesso indiretto della patologia amiloide (A $\beta$ 42) si basano sul dosaggio del peptide A $\beta$ 42 nel LCR e sulle immagini amiloidi alla PET. I ligandi utilizzati, derivati della tioflavina T, si fissano sul peptide A $\beta$  pieghettato fibrillare, sulle placche amiloidi e, più modestamente, sull'angiopatia amiloide. Il ligando più utilizzato è il PIB marcato con <sup>11</sup>C (richiede un ciclotrone a causa della breve emivita del tracciante radioattivo). Dei ligandi fluorati, come il 18F-AV-45 (florbetapir), sono ormai sviluppati e più facilmente accessibili [7].

Per molti, il meccanismo centrale della malattia si basa sulla produzione e sull'accumulo anormale di peptide A $\beta$ , che indica il termine di «cascata amiloide». È, tuttavia, la patologia tau (DNF) a essere all'origine della comparsa dei sintomi clinici e della loro progressione. Gli stadi di progressione delle DNF sono correlati ai sintomi cognitivi, mentre si osserva una scarsa evoluzione della patologia amiloide (valutata alla PET-PIB) allo stadio sintomatico della malattia (Figg. 1, 2).

## ■ Classificazione degli strumenti diagnostici (Tabella 1)

Gli strumenti diagnostici sono stati innanzitutto classificati secondo un principio semplice e vicino alle nostre pratiche cliniche in:

- indicatori topografici, che includono la neuropsicologia, la RM strutturale (atrofia corticale) e gli esami in *single photon emission computed tomography* (SPECT) o tomografia per emissione di positroni al fluorodesossiglucosio (PET-FDG);
- indicatori fisiopatologici, che includono i bioindicatori del LCR e la diagnostica per immagini amiloide [8].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3049370>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3049370>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)