

Se non è malattia di Alzheimer, allora che cos'è?

Introduzione

Nella patogenesi della malattia di Alzheimer (AD) l'ipotesi della cascata dell'amiloide è dominante.¹ Secondo tale ipotesi la deposizione di β -Amiloide a livello cerebrale avverrebbe per prima (stage 1), seguita dalla neurodegenerazione (stage 2) e infine dai deficit cognitivi (stage 3).²

Recenti studi hanno tuttavia dimostrato che markers di danno neuronale, quali aumentata concentrazione di t-Tau e p-Tau in nel liquido cerebrospinale (CSF), ridotto metabolismo alla FDG-PET e atrofia ippocampale alla RM, possono essere alterati indipendentemente dai markers di deposizione di β -Amiloide (amiloide-PET e CSF-A β), suggerendo di esplorare altre possibili patogenesi – e conseguentemente – strategie terapeutiche alternative.¹ All'evidenza che nei soggetti con manifestazioni precoci di AD si hanno mutazioni a carico di geni implicati nella via del β -Amiloide, si contrappone infatti l'evidenza che la neurodegenerazione è un evento almeno in parte indipendente dall'amiloidosi cerebrale, come rilevato dai reperti autoptici⁸. Un possibile modello unificante propone che l'accumulo di proteina Tau a livello sottocorticale avvenga in molti soggetti come primo processo patologico dell'AD, ma che da solo non sia sufficiente per condurre all'AD. Successivamente, attraverso meccanismi ancora non compresi, compare il β -Amiloide che modifica qualitativamente gli antecedenti depositi di proteina Tau permettendone la diffusione anche alla neocorteccia.⁹

È stato dimostrato che circa il 20% di soggetti cognitivamente sani mostra segni di neurodegenerazione in assenza di amiloidosi cerebrale. A tali soggetti è stato assegnato l'appellativo di SNAP (Suspected Non-AD Pathology).³ Il tasso di progressione a MCI o demenza di tali soggetti sani con SNAP è del 10% in 1 anno, similmente allo stage 1 (12%) dell'AD preclinico.¹

È stato dimostrato che all'incirca il 30% dei pazienti con MCI (Mild Cognitive Impairment) mostrano evidenza di neurodegenerazione simil-AD in assenza di amiloidosi cerebrale, rientrando dunque nella categoria SNAP-MCI.^{4,5,6} Il tasso di progressione a demenza dei pazienti con MCI-SNAP varia da <5% in 24 mesi⁷, a 20% dopo 15 mesi e 42% dopo 23 mesi⁵, a 56% dopo 6 anni⁴. Le differenze tra gli studi sono probabilmente una conseguenza dell'eterogeneità dei metodi utilizzati per definire la categoria SNAP; è comunque presente una percentuale significativa di soggetti facenti parte di questo gruppo che può avere una progressione⁷.

Diversi autori sostengono che gli "SNAP-MCI" sono un gruppo distinto di pazienti MCI e sostengono che è improbabile che i livelli sottosoglia di amiloidosi cerebrale giochino un ruolo importante. Ipotizzano invece che siano altre patologie "ippocampo-specifiche" o vascolari alla base delle disabilità cognitive per molti soggetti in questo gruppo.⁷

L'obiettivo di questo studio è stato caratterizzare una coorte Italiana di pazienti con MCI-SNAP seguendone l'evoluzione clinica nel tempo per determinare quali caratteristiche sono associate ad un maggiore rischio di progressione ad una diagnosi di demenza.

Metodi

Abbiamo revisionato le cartelle cliniche di tutti i pazienti che avevano ricevuto una diagnosi clinica di MCI (secondo i criteri Albert 2011) nell'ambulatorio di Neurologia Cognitiva della Provincia di Modena dal 1 gennaio 2008 al 29 febbraio 2016 e che avessero almeno un follow-up clinico dopo

almeno 5 mesi. Fra questi abbiamo individuato i pazienti MCI-SNAP, ovvero coloro a cui è stata eseguita una puntura lombare dalla quale è risultato un valore di β -Amiloide >500 pg/mL, quindi non patologico e al di sopra del cut off stabilito per la diagnosi di AD. Per i pazienti MCI-SNAP abbiamo studiato caratteristiche cliniche e demografiche alla valutazione baseline (quella in cui hanno ricevuto diagnosi clinica di MCI e fatto la puntura lombare) e stabilito se c'è stata successiva conversione a demenza (converters) o no (non-converters). Per i converters abbiamo inoltre stabilito il tempo di conversione (in mesi) dalla valutazione baseline e definito la diagnosi di conversione. Abbiamo confrontato converters/non-converters utilizzando l'indipendent t-tests per le variabili continue, e X² per le variabili dicotomiche (sesso).

Risultati

Abbiamo individuato 81 pazienti con diagnosi di MCI-SNAP (età media 66.9 ± 6.9 anni, 30 femmine), seguiti per un follow-up medio di 25.8 mesi (range 5-104 mesi, mediana=21 mesi).

Fra di essi, 52 (64.20%) durante tutto il periodo di follow up (media 28.8 ± 21 mesi) hanno sempre mantenuto la diagnosi clinica di MCI (non-converters), mentre 29 pazienti sono andati incontro a conversione in demenza (converters) in un tempo medio di 20.4 ± 12.9 mesi. Fra i pazienti che hanno sviluppato una demenza, 17 hanno convertito in AD (20.99%), 7 in demenza frontotemporale (FTD, 8.64%), 3 in paralisi progressiva sopranucleare (PSP, 3.70%), 1 in demenza vascolare (1.23%) e 1 in degenerazione corticobasale (1.23%).

Dal confronto fra converters e non-converters non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in relazione a sesso (Pearson $\chi^2=0.698$, $p=0.403$), età di esordio del disturbo cognitivo (media non convertiti = 64.548 ± 6.8336; media convertiti = 65.172 ± 7.5300; $t=-0.38$, $df=78$, $p=0.705$), età di diagnosi (media non convertiti = 66.81 ± 7.035; media convertiti = 67.24 ± 6.765; $t=$, $p=0.788$) e scolarità (media non convertiti = 9.36 ± 4.489; media convertiti = 10.07 ± 4.610; $t=$, $p=0.508$).

È stato rilevato un trend di significatività per i mesi di conversione ($t=1.9$, $df=79$, $p=0.061$) e i valori liquorali di tTau (media convertiti = , media non-convertiti = , $t=-1.98$, $df=79$, $p=0.051$).

Differenze statisticamente significative sono state riscontrate anche nei valori liquorali di β -Amiloide ($t=2.463$, $df=79$, $p=0.016$) e nel valore di MMSE al momento della diagnosi iniziale di MCI ($t=2.205$, $df=70$, $p=0.031$).

Conclusione

Come atteso nei pazienti che sono andati incontro a conversione i valori liquorali di proteina Tau sono risultati essere maggiori rispetto al gruppo che è rimasto con una diagnosi di MCI (non-converters), suggerendo che nei converters era già in atto neurodegenerazione al momento della puntura lombare. Nel gruppo dei pazienti convertiti si sono altresì riscontrati valori di β -Amiloide più bassi rispetto al gruppo dei pazienti non convertiti: ciò può suggerire che nei converters fosse in atto deposizione di amiloide, ma non tale da rendere i livelli di amiloide nel CSF anormali al di sotto del cut off diagnostico. Questo suggerisce che il cut off stabilito per il valore liquorale di β -Amiloide debba essere rivisto.

Bibliografia

1. Chètelat G., A β -independent processes-rethinking preclinical AD. *Nat. Rev. Neurol.* 9, 123-124 (2013)
 2. Jack Jr. C.R. et al., Hypotetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *LancetNeurol.* 9, 119-128 (2010)
 3. Jack Jr. C.R. et al., An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann. Neur.* 71, 765-775 (2012)
 4. Caroli A. et al., Mild cognitive impairment with suspected nonamyloid pathology (SNAP): prediction of progression. *Neurology* 84, 508-515 (2015)
 5. Petersen R.C. et al., Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community. *Ann. Neurol.* 74, 199-208 (2013)
 6. Prestia A. et al., Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for Alzheimer disease. *Neurology* 80, 1048-1056 (2013)
 7. Wiese L.E.M. et al., Suspected non-AD pathology in mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging.* 36, 3152-3162. (2015)
 8. Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol.* 121, 171-181. (2011)
- Jack Jr C.R. et al., Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 12, 207-216. (2013)"