

L'impatto della patologia di Alzheimer nel terzo millennio e l'importanza della diagnosi precoce.

In termini epidemiologici, l'impatto delle demenze è al giorno d'oggi ragguardevole, come mostrano i dati di prevalenza: il 5 – 7% dei soggetti con più di sessant'anni è affetto da demenza (nel 50 – 60% dei casi da malattia di Alzheimer). Negli ultraottantacinquenni, la prevalenza è addirittura del 25 – 35% e, negli ultranovantenni, del 35 – 45%. Al di là dei numeri, l'importanza della malattia di Alzheimer risiede nelle caratteristiche cliniche estremamente debilitanti. Pazienti affetti da questa patologia, infatti, presentano un deficit cognitivo e delle alterazioni comportamentali in almeno due dei seguenti domini: registrazione di nuove informazioni, ragionamento e svolgimento di compiti complessi, abilità visuospatiali ed esecutive, linguaggio, personalità, condotta. Tali problematiche, impattando sulle abilità semplici e strumentali della vita quotidiana, rendono il paziente progressivamente sempre più dipendente dai caregiver e determinano una sensazione di inutilità ed emarginazione. La visione “meccanicistica” della vita umana, che sottende ad un'etica utilitaristica, dovrebbe essere soppiantata, per il paziente geriatrico, da un'etica personalistica, che metta al centro la persona in quanto depositaria di un valore intrinseco e, quindi, inviolabile e meritevole di attenzione e di cure anche nelle fasi declinanti della propria esistenza. L'assistenza al paziente anziano, particolarmente se demente, richiede sempre un approccio olistico e la conoscenza di principi fondamentali di bioetica: il rispetto dell'obbligatorietà delle cure, cioè del criterio per cui occorre “fare tutto il possibile” per il paziente, avendo cura di non oltrepassare il limite oltre il quale non si promuove più il benessere del paziente e invece lo si danneggia; la valutazione del rapporto – vantaggioso o meno – tra gli interventi di carattere diagnostico e terapeutico che si mettono in atto e lo stato generale del paziente; l'attenzione a non cadere in forme di accanimento terapeutico; l'impegno a proseguire sempre e comunque l'assistenza ordinaria (idratazione, alimentazione, anche artificiale ove occorra, mantenimento dell'igiene corporea, assistenza di carattere generale, medicazioni); l'impegno a comunicare ed informare adeguatamente il paziente ed i familiari sulle decisioni cliniche diagnostiche e terapeutiche; l'impegno a raccogliere il consenso informato per qualunque intervento terapeutico; l'attenzione ad organizzare i sistemi di assistenza domiciliare (CAD) come alternativa valida all'ospedalizzazione; l'impegno ad utilizzare la contenzione, meccanica e farmacologica, solo quando effettivamente necessario alla salvaguardia del paziente.

Un ulteriore delicato problema di carattere etico particolarmente importante ai nostri tempi riguarda il consenso informato del paziente affetto da demenza. Si tratta di una problematica di rilievo per due fondamentali ragioni: in primis, non esiste ad oggi una disciplina giuridica esauriente sul consenso al trattamento dei dati sanitari, sebbene sia evidente la tendenza del Legislatore a tutelare al meglio la volontà, libera e consapevole, del paziente; in secondo luogo, il soggetto affetto da demenza, come è evidente, tende a perdere gradualmente, col decorso della patologia, la capacità di intendere e di volere. La capacità di intendere e di volere è un concetto di pertinenza giuridica, non medica, ed esistono alcuni strumenti che tutelano la persona incapace di intendere e di volere privandola in tutto (interdizione) o in parte (inabilitazione) della capacità di agire, ovvero della capacità di esercitare diritti ed assumere obblighi che si acquisisce al compimento della maggiore età. Può essere interdetto un paziente abitualmente infermo di mente, incapace di provvedere ai propri interessi. In questi casi viene nominato un tutore, che sostituisce la persona interdetta nel compimento di tutti gli atti civili ma non in quelli personalissimi (per esempio, fare testamento); può essere inabilitato un paziente infermo di mente non talmente grave da essere interdetto. Tale paziente verrà assistito da un curatore, che lo affianca nel compimento degli atti che eccedano l'ordinaria amministrazione; un paziente portatore di menomazione fisica o psichica che lo renda incapace di provvedere, anche temporaneamente e parzialmente, ai propri interessi beneficia della nomina di un amministratore di sostegno. L'istituto è previsto dall'articolo 404 del Codice civile ed in questo caso è il giudice tutelare a precisare di volta in volta cosa compete all'amministratore di sostegno e cosa no. Infine, esiste la possibilità, nell'ambito delle disposizioni anticipate di trattamento, da parte della persona che preveda una propria futura incapacità di esprimere le proprie volontà, di scegliere un fiduciario che ne rappresenti gli interessi nel rapporto col medico e con le strutture sanitarie. Il paziente anziano affetto da declino cognitivo è, pertanto, un paziente fragile e bisognoso di tutele di carattere etico e di carattere giuridico. Sotto il profilo terapeutico, quello che oggi siamo in grado di fare è offrire speranza: il tentativo di bloccare o rallentare il decorso della malattia è senz'altro un obiettivo nobile e non si disgiunge dalla necessità di trattare i sintomi comportamentali che possono insorgere nelle diverse fasi della stessa.

Particolare importanza rivestono un inquadramento efficace della patologia, un trattamento sempre più mirato e una diagnosi precoce.

Viene definito deterioramento cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment: MCI) una condizione in cui si riscontra un deficit delle funzioni superiori (in misura maggiore rispetto a quanto atteso per l'età) in assenza di una importante compromissione delle attività della vita quotidiana. Viene stimato un tasso di conversione dal deterioramento cognitivo lieve alla demenza conclamata di circa il 12% all'anno. Tuttavia non è facile delineare i confini tra invecchiamento cerebrale "fisiologico" ed uno stato pre-demenziale, ovvero capire quando sospettare l'esordio di una situazione clinica di demenza.¹

La diagnosi di Malattia di Alzheimer (AD) è fondamentalmente clinica e a tutt'oggi si basa anche su test capaci di fornire una diagnosi di malattia. La diagnosi di "Malattia di Alzheimer certa" può essere effettuata solo post-mortem mediante l'esame autoptico. Una diagnosi di probabilità può essere formulata sulla base dell'esame clinico, che comprende una batteria di test cognitivi, una accurata anamnesi e alcuni esami ematochimici che permettano di escludere le cosiddette forme potenzialmente reversibili di demenza, e esami radiologici (Risonanza Magnetica o Tomografia Computerizzata dell'encefalo) di scelta per lo studio dell'ippocampo e della circonvoluzione paraippocampale.²

Negli ultimi anni è enormemente cresciuto l'interesse per la ricerca di biomarcatori diagnostici e di diagnosi precoce sia di tipo biochimico sia legati a tecniche di neuroimaging.

Con la scoperta di nuovi biomarcatori per la DA, le diagnosi in vivo sono diventate una realtà, sebbene non ancora nella pratica clinica ma solo in contesti di ricerca.³ I biomarcatori più studiati per la DA rientrano in due classi:

1) biomarcatori di accumulo di proteina beta-amiloide, coinvolti nella formazione dei depositi di placca amiloide nell'encefalo che caratterizzano la malattia: mutazioni della proteina precursore dell'amiloide (APP), degli enzimi presilina 1 e 2 (PSEN1 e PSEN2) e nei geni che codificano per l'apolipoproteina E (APOE);

2) biomarcatori di degenerazione o lesione neuronale a valle come la proteina tau elevata e la riduzione del metabolismo cerebrale.^{4,5}

Tra le tecniche di neuroimaging hanno suscitato interesse la Tomografia a Emissione di Positroni (PET), la Tomografia a Emissione di Fotone Singolo (SPECT), la PET-TC e la PET per amiloide. Queste tecniche permettono di individuare il ridotto metabolismo e il ridotto flusso ematico regionale nelle aree temporali tipiche della malattia.

Più recentemente sono stati realizzati degli studi basati sulla ricerca nel liquido cerebrospinale del marker A β 42, della proteina tau e della proteina tau iperfosforilata, biomarkers di amiloidosi cerebrale e di neurodegenerazione, significativamente aumentati già molti anni prima dell'esordio della malattia.^{4,5,6}

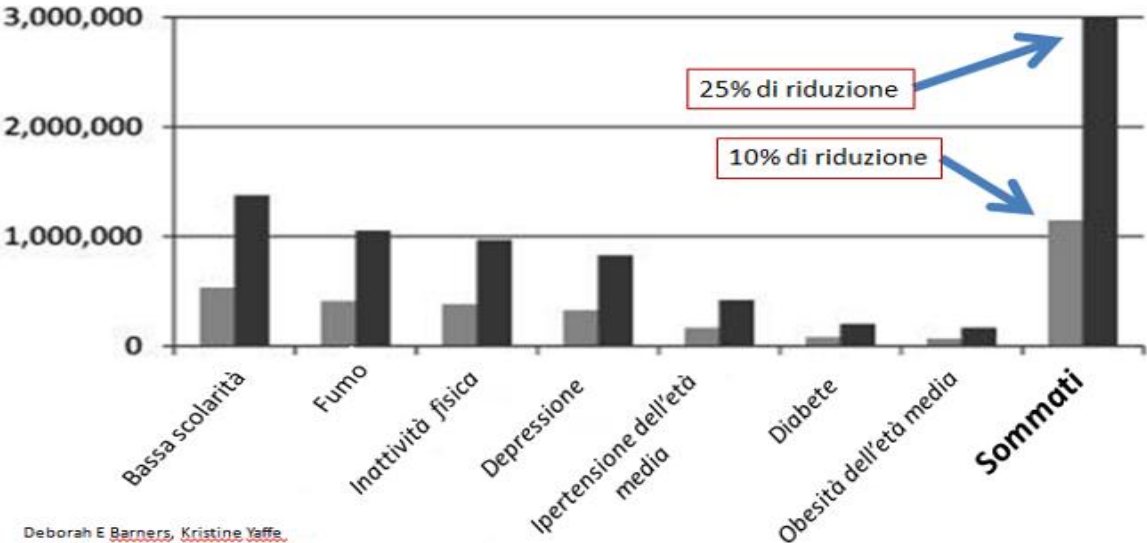
Le suddette procedure sono tutt'altro che economiche, nonché di difficile esecuzione; inoltre il loro potere predittivo è ancora alquanto controverso.⁵ Questi fattori hanno portato a un crescente interesse per lo sviluppo di uno screening basato su marcatori sierici per la diagnosi precoce di AD.⁶

Diversi studi clinici in corso mirano inoltre a prevenire l'AD in pazienti che sono a maggior rischio di sviluppare la malattia ma che non hanno ancora manifestato deficit cognitivi; questi studi stanno sperimentando il trattamento con immunoterapie a base di anticorpi monoclonali rivolti contro la placca beta amiloide e contro la proteina tau.^{7,8}

Le varie forme di demenza costituiscono una sfida per la medicina del nostro millennio. A tutt'oggi i meccanismi patogenetici sono conosciuti solo in parte; in quanto patologie multifattoriali, esse hanno un'eziologia complessa, dove sono coinvolti sia fattori genetici che ambientali, oggi in gran parte sconosciuti. Tra questi diversi fattori di rischio ne individuiamo alcuni non modificabili, come età e familiarità, su cui non possiamo intervenire, e altri modificabili (comorbidità, stile di vita, esposizione professionale), sui quali la medicina può agire nel contesto di una prevenzione primaria e secondaria.⁹

Individuare e trattare in una fase precoce del declino cognitivo i principali fattori di rischio modificabili per AD e per le altre forme di demenza, agendo sullo stile di vita, sulle comorbidità come il diabete e l'ipertensione arteriosa, trattando la depressione, promuovendo la socializzazione dell'anziano, significa ridurre in maniera significativa il rischio e la velocità di progressione della demenza.

L'effetto previsto dei 7 fattori di rischio modificabili sulla prevalenza della AD:



Deborah E. Barnes, Kristine Yaffe, THE LANCET Neurology, July 2011

Bibliografia

1. Il Bergamini di Neurologia (R. Mutani et al.) ed. 2012
2. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, 5a edizione (DSM-5) criteri per disturbo neurocognitivo maggiore / lieve (major/mild=MCI)
3. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease Clifford R. Jack et al. *Alzheimers & Dementia*. 2018
4. Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: progress and prospects. Lashley T et al. *Disease Models & Mechanisms*. 2018
5. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. Blennow K, Zetterberg H. *Journal of Internal Medicine*. 2018
6. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Bob Olsson et al. *The Lancet Neurology*. 2016
7. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. Dennis J Selkoe, John Hardy. *EMBO Molecular Medicine*. 2016
8. Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. Christopher H. van Dyck. *Biol Psychiatry*. 2018.
9. Midlife vs Late-Life Depressive Symptoms and Risk of Dementia Differential Effects for Alzheimer Disease and Vascular Dementia. D. E. Barnes. *The Lancet Neurology*. 2011