

Marina Boccardi si è laureata in Psicologia Sperimentale a Padova e ha ottenuto il Dottorato di ricerca in Neuroscienze all'Università di Medicina di Kuopio in Finlandia.

Ha un background clinico e di ricerca biomedica nel campo delle demenze sviluppato con continuità di contenuti attraverso Italia, Svizzera (Ginevra) e Germania.

Si è focalizzata nel migliorare la definizione e l'implementazione dei metodi usati nella ricerca traslazionale, per facilitare la transizione delle conoscenze dalla

teoria alla pratica clinica. Da novembre 2024 è Professoressa in Psicologia dell'invecchiamento presso il Centro competenze anziani.

Potenziale e implicazioni della diagnosi precoce nelle demenze

La scoperta dei biomarcatori della malattia di Alzheimer ha determinato una rivoluzione sia nelle possibilità diagnostiche che nello sviluppo di terapie farmacologiche. Malgrado le ancora numerose incertezze, un cambiamento radicale dell'approccio alle demenze mostra oggi orizzonti promettenti. Questo rapido sviluppo comporta anche una certa confusione su termini e concetti, con potenziali implicazioni pratiche, psicologiche ed etiche.

[1] I marcatori biologici, o biomarcatori/biomarker, sono misurazioni oggettive di parametri biologici (per es., proteine nel sangue), che indicano processi biologici normali o patologici. Vengono utilizzati per rilevare la presenza di malattie, del loro sviluppo o decorso, o della risposta ai farmaci.

[2] Le funzioni cognitive sono le capacità che ci permettono non solo di conoscere il mondo che ci circonda, ma anche di entrarne appropriatamente in relazione. Orientarsi nell'ambiente, ricordare elementi importanti sia in termini di informazioni che emotivi e di rilevanza sociale, saper regolare comportamenti appropriati nei diversi contesti e mettere in atto strategie capaci di raggiungere i nostri obiettivi sono permessi da integre funzioni cognitive. Si parla invece di "funzionalità" riferendosi alla capacità di svolgere le usuali attività quotidiane come vestirsi, lavarsi, prepararsi pasti adeguati, alle funzioni più complesse, come gestire le proprie finanze.

Che cosa sono le demenze

Con l'"invecchiamento" della nostra società, la demenza è divenuta una condizione comunemente nota. Sappiamo che essa è data frequentemente dalla malattia di Alzheimer, ma anche da altre patologie neurodegenerative o cardiovascolari. Il concetto di demenza, però, ha subito nell'ultimo decennio un'evoluzione rapida al punto di modificare il significato di molti termini ad esso correlati, rispetto all'utilizzo tradizionale.

La sindrome clinica della demenza presenta tipicamente un disorientamento spaziotemporale e altre disfunzioni cognitive che colpiscono memoria, ragionamento, linguaggio; spesso compromesse sono anche le capacità di interagire socialmente, o le funzioni psicomotorie. Il pattern di compromissione diviene progressivamente più esteso, fino a pregiudicare le capacità di svolgere le normali funzioni quotidiane e l'autonomia personale. La recente scoperta dei marcatori biologici^[1] per la malattia di Alzheimer ha permesso di capire come si sviluppa la malattia (patogenesi) lungo questa progressione graduale. Migliori teorie patogenetiche

permettono così di formulare, mediante l'analisi dei biomarcatori, una diagnosi in fasi sempre più precoci della malattia, cioè prima che la persona raggiunga l'elevato grado di compromissione cognitiva e funzionale^[2] che caratterizza la demenza. Questa fase intermedia fra salute e demenza è definita di *deterioramento cognitivo lieve*. In questi casi, l'individuo spesso è ancora attivo professionalmente, guida l'automobile e conduce una vita normale, seppur adombrata dalla preoccupazione legata ai cambiamenti cognitivi che per primo osserva in se stesso. Una visita specialistica può investigare i biomarker: se negativi, indicano che i sintomi percepiti sono probabilmente benigni (dati, ad esempio, da un eccesso di farmaci o da condizioni transitorie o curabili). Se positivi, indicano una neurodegenerazione destinata a peggiorare, come la malattia di Alzheimer. Se questo è il caso, la diagnosi precoce permette di accedere presto ai servizi medici e beneficiare di terapie, ancora non risolutive, ma comunque d'aiuto. Essa fornisce una spiegazione dei cambiamenti che la persona osserva interiormente, riducendo così una fonte di incertezza, e le permette di affrontare la situazione costruttivamente, pianificando la propria vita quando è ancora in grado di farlo. A livello terminologico e concettuale, questo utile avanzamento scientifico e clinico pone tuttavia una prima fonte di confusione: oggi, ricevere una diagnosi di *malattia di Alzheimer* in seguito a biomarker positivi *non significa necessariamente soffrire già di una demenza*.

La ricerca sui biomarcatori ha condotto anche ad evidenze inaspettate: le proteine anomale della malattia di Alzheimer cominciano ad accumularsi nel cervello anche *decenni prima* dei primi sintomi clinici. Questo significa che oggi possiamo formulare non solo una diagnosi precoce, come sopra descritto, bensì anche una diagnosi

pre-clinica, che identifica la malattia biologica in persone che da un punto di vista cognitivo e funzionale sono ancora perfettamente integre. Cosa implica questo?

Molti ricercatori, ma pochi clinici, sostengono che la possibilità di rilevare il processo biologico basta a formulare una diagnosi pre-clinica di malattia di Alzheimer. Il disaccordo rispetto all'opportunità di formulare una diagnosi pre-clinica è supportato da studi longitudinali di persone asintomatiche con biomarcatori positivi: circa il 30% non sviluppa alcun sintomo cognitivo nel corso dell'intera vita; qualcuno sostiene tuttavia, seppur senza evidenze, che prima o poi anche queste persone svilupperebbero demenza ad un certo punto di una vita abbastanza lunga.

Diagnosi e terapia

La posizione che clinici e ricercatori scelgono di sostenere riguardo all'utilità della diagnosi pre-clinica è collegata al panorama, pure in rapidissima evoluzione, delle opzioni terapeutiche. Sempre grazie alla disponibilità dei biomarcatori, anche in questo ambito abbiamo enormi progressi recenti. I nuovi farmaci anti-amiloide sono anticorpi che inducono il sistema immunitario a rimuovere attivamente l'amiloide dal cervello. Risultati spettacolari sono visibili al *neuroimaging*^[3]: maggiore la dose di farmaco somministrata, più chiara l'avvenuta rimozione di questa proteina tossica. È anche noto però che questi farmaci, oltre ad avere significativi effetti collaterali, sono molto costosi, non rimborsati dagli assicuratori malattia e approvati in modo disomogeneo dagli enti regolatori del mondo, con un atteggiamento particolarmente restrittivo in Europa. Effettivamente, questi farmaci riducono l'amiloide cerebrale, ma i sintomi clinici rimangono e la loro progressione non viene fermata. I sostenitori della diagnosi pre-clinica sono certi che cominciando prima il trattamento, o migliorando la capacità del cervello di assorbire il farmaco (ostacolato dalla barriera emato-encefalica)^[4], si osserverebbe anche un chiaro miglioramento clinico; questo non è però ancora stato confermato. I detrattori della diagnosi pre-clinica ritengono che, finché non sarà disponibile una terapia chiaramente efficace anche sui *sintomi cognitivi*, sicura ed accessibile, non sia utile diagnosticare la malattia a persone che potrebbero non sviluppare mai alcun sintomo.

I sostenitori della diagnosi pre-clinica credono fermamente che le teorie correnti sull'eziologia dell'Alzheimer siano corrette e che diagnosi pre-clinica e trattamento siano, o diventeranno presto, lo standard clinico. Non tutti hanno però nemmeno la certezza che queste teorie siano del tutto corrette. Se il processo patogenetico è chiaro nei casi di Alzheimer "familiare" dati da rarissime (ma esistenti) mutazioni genetiche, il quadro delle demenze "sporadiche", cioè non legate a mutazioni genetiche, è molto più eterogeneo e probabilmente dato da una combinazione di diversi processi patologici, in cui l'accumulo di amiloide è solo uno dei fattori. Questo panorama condurrebbe anche per le demenze, come accaduto in oncologia, alla cosiddetta *precision medicine*, ovvero alla necessità di identificare per ciascun paziente un *pattern* complesso e specifico di anomalie e un altrettanto specifico e complesso intervento terapeutico. Anche in prospettiva, comunque, alla data attuale, formulare una diagnosi pre-clinica non sembra utile.

A complicare il quadro è il fatto che oltre all'Alzheimer, anche le altre malattie che conducono a demenza, come la malattia a corpi di Lewy, il Parkinson e la malattia frontotemporale hanno uno sviluppo progressivo ed un accumulo pre-clinico di anomalie. Il problema descritto è chiaro per la malattia di Alzheimer, per cui abbiamo biomarcatori avanzati e iniziali soluzioni terapeutiche. Tuttavia, lo stesso tipo di ambiguità si pone per le altre.

Se questa descrizione non fornisce risposte definitive agli interrogativi che ci poniamo con sempre maggiore urgenza, chiarisce però la ragione delle frequenti incongruenze terminologiche e concettuali che si riscontrano sia nella letteratura divulgativa che, spesso, anche in quella scientifica.

La possibilità di fornire una diagnosi pre-clinica solleva questioni personali ed etiche di grande rilievo. L'impatto psicologico di una diagnosi di questo tipo, non solo potenzialmente infausta ma anche strettamente legata all'immagine di sé e spesso stigmatizzata, è enorme. Oltre a poter essere inutile, considerando che l'anomalia biologica osservata potrebbe non evolvere mai in un disturbo clinico, recherebbe disagio e svantaggi certi a chi la riceve. Accidentali comunicazioni su biomarcatori dell'Alzheimer positivi in persone cognitivamente integre a datori di lavoro, assicuratori, o altri attori sociali, potrebbero inoltre avere importanti e ingiustificati effetti negativi.

[3] Le tecniche di neuroimaging permettono di ottenere diversi tipi di visualizzazione del cervello, che evidenziano fondamentalmente tre aspetti: la morfologia (*neuroimaging* strutturale, per es. la risonanza magnetica o la TAC), la funzione (*neuroimaging* funzionale, come la PET o la risonanza magnetica funzionale), o la presenza di accumuli di proteine anomale, mediante ligandi radioattivi che le marcano e ne permettono il rilievo nella lastra, come nell'esempio del testo.

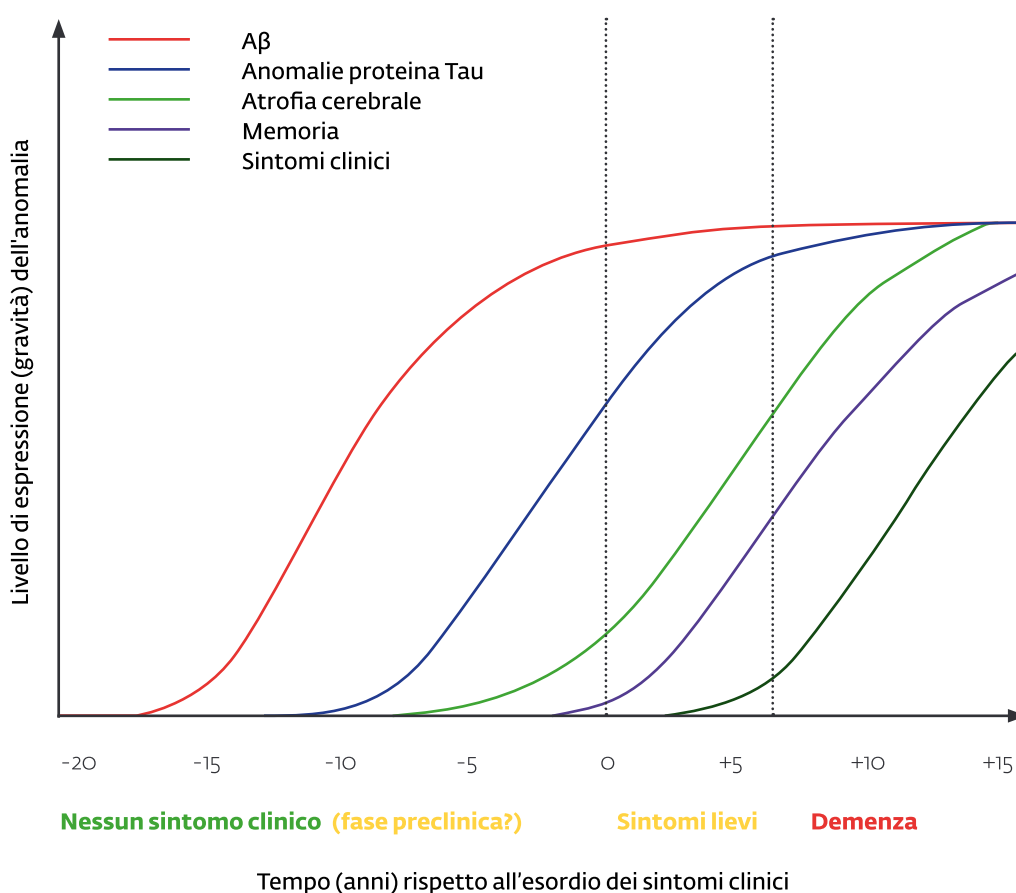
[4] Internamente, il cervello si protegge da agenti esterni che potrebbero immettersi attraverso la circolazione sanguigna mediante un sistema biologico che, mentre lascia passare molecole "buone", come glucosio o trasmettitori, filtra molte sostanze, nocive o ignote all'organismo, inclusi molti farmaci che immettiamo con obiettivi terapeutici.

Il ruolo della prevenzione

Rassicura sapere che, recentemente, sono numerosi i *trial* clinici che stanno finalmente ottenendo risultati positivi per possibili terapie, dopo davvero molti anni di esiti frustranti. Stupirà forse il fatto che, ad oggi, i risultati più convincenti di efficacia sono dati in realtà dalla effettiva possibilità di *prevenire la demenza mediante stili di vita più sani*. Più movimento fisico, un consumo adeguato di frutta e verdura, meno fumo e alcool, ma anche una vita sociale più gratificante sembrano essere i determinanti maggiori di una vita lunga e sana, anche a livello cognitivo. Negli ultimi decenni, le società occidentali hanno già registrato una diminuzione dell'incidenza di demenza, ovvero del *numero di nuovi casi ogni anno* rapportato alla popolazione di quell'età, in

seguito al miglioramento dello stile di vita della popolazione. Sebbene controintuitivo, dato che la nostra società invecchia e il numero assoluto di persone affette da demenza aumenta, le campagne preventive dei disturbi cardiovascolari hanno ridotto i fattori di rischio di varie condizioni insalubri, beneficiando anche il cervello e riducendo l'incidenza della demenza.

Questa è la decade che le Nazioni Unite dedicano all'“*healthy ageing*”, per sostenere progetti, campagne di sensibilizzazione e iniziative volti a migliorare la salute generale e prevenire i numerosi casi di disabilità e demenza: nella nostra società sempre più anziana, questi rappresentano purtroppo una criticità globale da affrontare con la stessa urgenza del cambiamento climatico.



[Fig.1] Modello di insorgenza delle anomalie biologiche, rilevabili coi biomarcatori diagnostici, rispetto al momento di insorgenza dei sintomi clinici, lievi (MCI, o deterioramento cognitivo lieve) o gravi (demenza). I biomarcatori evidenziano anomalie fino a decenni prima dell'esordio clinico, e permettono pertanto di formulare una diagnosi precoce (al primissimo esordio dei sintomi) o addirittura preclinica (nessun sintomo percepito). Oggi, l'eticità e l'utilità della diagnosi preclinica sono tema di acceso dibattito.

Figura modificata da: Jack, C.R., [...] & Trojanowski, J.Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 9(1), 119-28.