

Diagnosi preclinica della malattia di Alzheimer. Conseguenze pratiche e implicazioni etiche

di *Carlo Gnetti*

L'esperienza clinica e molti studi epidemiologici su persone a rischio genetico confermano che il processo degenerativo della malattia di Alzheimer inizia con molto anticipo, in certi casi fino a 20 anni prima che compaiano i primi segni di perdita della memoria. Inoltre i progressi ottenuti negli studi sulla Risonanza Magnetica Funzionale, sulla PET (Positron Emission Tomography) e sull'esame del liquido cerebro spinale tramite puntura lombare, rendono oggi possibile l'identificazione delle persone a rischio anche prima della comparsa di piccoli cambiamenti di tipo cognitivo che anticipano la demenza e che sono misurati dai test della memoria. Questo lungo periodo preclinico offre l'opportunità di intervenire farmacologicamente in una fase precoce della malattia, quando le possibilità di successo sono più alte. L'intervento farmacologico nello stadio preclinico – secondo l'Alzheimer Association¹ – sarebbe in grado di rallentare di 5 anni l'insorgenza della malattia per una quota pari al 57 per cento delle persone a rischio, con un notevole risparmio della spesa sanitaria.

L'intervento farmacologico nello stadio precoce della malattia ha avuto molto successo in altre patologie, ed è all'origine di un significativo decremento della mortalità. I casi più noti, anche presso il pubblico in generale, sono lo screening della colesterolemia per prevenire le malattie vascolari e quelle cerebro vascolari, la colonscopia per prevenire il cancro colon-rettale e la mammografia contro il tumore al seno.² Nella ricerca clinica, inoltre, si dà ormai per acquisita la certezza che i sintomi non siano necessari per denunciare la presenza di una malattia. Alcuni esami

¹ Vedere lo studio del 2010 Criteria for Preclinical Alzheimer's Disease, http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/preclinical_recommendations.pdf

² Nel caso dei tumori, l'identificazione della malattia nello stadio di carcinoma "in situ" consente di avere a disposizione un tempo di intervento più ampio rispetto al cancro conclamato.

del sangue o la biopsia possono essere sufficienti per fare una diagnosi preclinica dell'insufficienza epatica, della cirrosi o della malattia cronica dei reni, e per avviare un trattamento in grado di contrastare l'insorgenza dei sintomi stessi. Di conseguenza il medico potrà consigliare al paziente di cambiare stile di vita, di ridurre il consumo di alcol, di curare un'infezione virale o un'inflammatione, e così via.

Oggi rientra in questa ottica anche la malattia di Alzheimer, vista come stadio terminale di un processo biologico decennale non dissimile dal cancro. Secondo alcuni studiosi, una delle ragioni per cui dopo oltre 30 anni di ricerca intensa non esistono validi interventi capaci di modificare la progressione della malattia, sta proprio nella scelta di trattare i pazienti non nella fase preclinica ma quando la malattia ha raggiunto un livello tale da rendere inefficace qualsiasi intervento farmacologico.

Negli anni 90 del secolo scorso la diagnosi clinica dell'Alzheimer si basava sull'evidenza di un declino cognitivo della memoria, del linguaggio e dell'attività viso-spaziale, abbastanza grave da impedire la funzionalità quotidiana. Alla fine degli anni 90 si è scoperto che i pazienti in fase pre-Alzheimer potevano avere problemi di memoria a breve termine (disturbo cognitivo lieve, o Mild Cognitive Impairment, MCI) senza però denunciare alcun deficit funzionale. Potevano guidare o andare in banca, lavorare e avere relazioni personali. Più di recente si è scoperto che individui con test di memoria e neurologici negativi, ma che denunciano problemi di memoria, sono soggetti a un rischio più alto di sviluppare un disturbo cognitivo lieve, che può in seguito progredire verso l'Alzheimer. È in questo contesto clinico che si è sviluppata la diagnosi con PET e con l'esame del liquido cerebro spinale, per scoprire l'evidenza di un processo patologico in persone ancora perfettamente normali che in futuro potranno sviluppare l'MCI e poi l'Alzheimer.

L'impatto di una diagnosi preclinica è notevole. Prima di addentrarci sull'efficacia degli interventi nel caso dell'Alzheimer, vediamo a che punto è la ricerca su una

malattia che riguarda potenzialmente il 30 per cento delle persone con 65 anni o più anni di età. Si tratta di un dato molto preoccupante se si considera l'incremento della popolazione anziana in tutto il mondo, seppure in proporzioni differenti da paese a paese. I ricercatori sono convinti che il numero dei malati nei paesi occidentali sia destinato a raddoppiare ogni 20 anni. Già oggi negli Stati Uniti l'Alzheimer costituisce la sesta causa più frequente di morte, ed è l'unica tra le prime 10 che non ha alcuna possibilità di trattamento, cura o prevenzione. In Italia sono circa 1 milione e 200 mila le persone con Alzheimer conclamato.

Tra i primi cambiamenti a livello molecolare associati alla patologia vi è l'accumulo nel cervello di proteina amiloide, che è estremamente comune tra gli anziani sani (quel 30 per cento già citato). Tuttavia la presenza di un processo degenerativo non comporta necessariamente la comparsa di demenza a livello clinico. Solo in certi casi l'accumulo della proteina può progredire fino alla demenza, generando nel tempo la morte delle cellule cerebrali e la comparsa di un secondo biomarker, la proteina tau (tubulin associated protein), che è un indice specifico di morte neuronale e di presenza della malattia di Alzheimer.³ “Ancora non si conoscono i valori assoluti di amiloide e tau che possono determinare la demenza in una persona – osserva Piero Antuono, Professore di Neurologia e Biofisica presso il Medical College of Wisconsin e vincitore nel 2016, con il collega Shi-Jiang Li, del premio per il migliore articolo sul tema assegnato dal *Journal of Alzheimer's Disease* –. Sappiamo però, in base a studi epidemiologici, che alcuni fattori possono modulare l'espressione clinica di queste proteine. Se una persona ha avuto infarti cerebrali o altre lesioni, se è soggetta a stress psicologici e depressione, a malattie vascolari come ipertensione,

³ La proteina amiloide è tossica e tende a depositarsi fino a formare vere e proprie placche, innescando un processo chiamato cascata dell'amiloide. A distanza di anni appare un accumulo intracellulare di proteina tau che forma altre lesioni e riduce il metabolismo cerebrale. I cambiamenti si possono apprezzare anche nelle persone normali attraverso la PET e l'esame del liquido spinale. Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (ADNI, <http://www.adni-info.org/>) e Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBL, <https://aibl.csiro.au/>) sono due studi, avviati rispettivamente nel 2004 e nel 2006, che hanno messo in evidenza la presenza di alterazioni cerebrali in persone ancora normali e senza demenza.

ipercolesterolemia e diabete, certamente opporrà una minore resistenza all'accumulo di queste proteine con l'avanzare dell'età. In tal caso la demenza potrà manifestarsi dopo 10, 15 o 20 anni. Al contrario, la persona con notevole riserva cerebrale e con capacità cognitive, ben addestrata durante l'esperienza di vita, che coltiva un hobby e pratica attività fisiche e sociali, e senza fattori di rischio vascolari come diabete, ipertensione e ipercolesterolemia, potrà opporre una maggiore resistenza e sarà meno esposta al rischio di contrarre la malattia nei successivi 20 anni”.

I cambiamenti indotti dalla presenza di proteina amiloide e di proteina tau possono essere identificati con due metodi piuttosto invasivi: uno è la PET, che consiste in un esame radiologico con l'ausilio di una sostanza radioattiva iniettata in vena che permette di visualizzare l'accumulo delle due proteine. L'altro è l'esame con puntura lombare nel liquido spinale. Sono tecniche di analisi utili dal punto di vista della ricerca ma con scarsa applicabilità pratica, sia per i costi elevati sia per l'alta incidenza della malattia sulla popolazione che rende difficile organizzare uno screening di massa. A dare nuovo impulso alla ricerca è stata la Risonanza Magnetica Funzionale, che consente di misurare l'attività cerebrale attraverso la variazione dei campi magnetici. Si tratta di una tecnologia più a buon mercato e meno invasiva rispetto alle altre due. “La variazione dei campi magnetici – spiega il Professor Antuono⁴ – è in grado di misurare la connettività tra i neuroni, che diminuisce con l'insorgere della malattia nelle sue primissime fasi a prescindere dalla presenza o meno della proteina amiloide e della proteina tau. La disfunzione può presentarsi anche in assenza di sintomi, anticipando un cambiamento di personalità e di memoria in persone che risultano normali nei test neuropsicologici, i cui biomarker amiloide e tau sono negativi, e che non manifestano alcun deficit di memoria”.

⁴ Antuono è responsabile del centro Connectome specializzato nella malattia di Alzheimer a Milwaukee (Wisconsin). Connectome è un consorzio di centri di ricerca creato nel 2011 negli Stati Uniti. Sull'argomento vedere <https://www.neuroscienceblueprint.nih.gov/connectome/>. Vedere anche <http://phenomena.nationalgeographic.com/2012/03/29/the-brain-is-full-of-manhattan-like-grids/> (articolo pubblicato su *National Geographic* nel febbraio 2014).

Anche la genetica, oltre ai biomarker menzionati, contribuisce all'identificazione delle persone a rischio⁵. La malattia di Alzheimer per mutazione genetica dovuta a ereditarietà riguarda solo una piccola percentuale di pazienti (2-3 per cento) e si manifesta in un'età molto precoce (35-50 anni) rispetto alla maggioranza dei casi. In queste forme presenili alcune mutazioni, chiamate presenilina 1 e presenilina 2, associate ad altri geni, possono dare la certezza del 100 per cento sull'insorgenza della malattia nei decenni successivi. Nella gran parte delle forme senili della malattia, che si manifestano dopo i 65 anni, non esiste per ora un gene determinante, ma solo un gene – una variante della lipoproteina ApoE4⁶ – che conferisce una maggiore predisposizione al rischio di contrarre la malattia.

La presenza di queste mutazioni si può oggi verificare con un semplice test fatto in casa, attraverso un esame delle cellule della mucosa orale. Nel 2017 l'Agenzia USA per la regolamentazione dei farmaci FDA (Food and Drug Administration) ha consentito a una compagnia privata dal nome insolito, 23andMe (il riferimento è al numero dei cromosomi nell'uomo), di vendere direttamente ai consumatori un test che include l'ApoE4. La compagnia spedisce a domicilio un apposito contenitore, che poi viene rinviato al mittente con un campione di saliva. La procedura è analoga a quella in uso per altre patologie, come il morbo celiaco, la fibrosi cistica e il morbo di

⁵ Alcuni studi genetici sulla fase presenile e senile, finanziati dal governo USA, si concentrano sulla prevenzione della malattia in persone asintomatiche. Tra questi “Dominantly Inherited Alzheimer Network” del 2015 (<https://www.nia.nih.gov/alzheimers/clinical-trials/dominantly-inherited-alzheimer-network-dian>), “Alzheimer Prevention Initiative” del 2012 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3343739/t>) e “Antiamyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer (A4)” del 2013 (<https://www.nia.nih.gov/alzheimers/clinical-trials/anti-amyloid-treatment-asymptomatic-alzheimers-disease-a4>).

⁶ La persona con una copia della variante ApoE4 è esposta al rischio di contrarre la malattia tre volte di più rispetto alla popolazione generale. Con due copie il rischio aumenta di 15 volte. La variante ApoE4 è presente nel 25 per cento della popolazione mondiale, contro il 50 per cento delle persone con Alzheimer conclamato.

Parkinson. I risultati sulla positività o meno del test sono comunicati alla persona via Internet dopo alcune settimane.⁷

La novità non è di poco conto. Finora i test venivano ordinati dal medico, che aveva la responsabilità di spiegare i risultati degli esami al paziente e di suggerirgli, eventualmente, un'ulteriore visita presso un genetista. Anche se la decisione della FDA ha raccolto un certo consenso nell'opinione pubblica, non mancano coloro che denunciano i possibili effetti psicologici di un test a domicilio, anche perché non è possibile tornare indietro una volta conosciuto il risultato⁸. Il vantaggio del test sta nel fatto che le informazioni sono sempre positive per la gestione della propria salute, anche se nel caso specifico non esiste una cura farmacologica. “Questa situazione – osserva il Professor Antuono – è piuttosto comune in medicina, quando la ricerca per una diagnosi preclinica anticipa la ricerca farmacologica mirante a prevenire la malattia. I dati suggeriscono però che, nella fase in cui è possibile fare una diagnosi preclinica, in molti casi è anche possibile ridurre il rischio di progredire verso la demenza. Negli anni 50-60, ad esempio, fu scoperto che il fumo, l'ipercolesterolemia, l'ipertensione e il diabete erano fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, che ora sono diminuite non solo grazie alle terapie ma anche perché le persone a rischio hanno modificato il loro stile di vita. Per fare un altro esempio più consono al nostro argomento, cent'anni fa la demenza più comune era quella generata dalla neurosifilide, che poteva essere identificata con un esame del sangue (il test della Wassermann) anche se le persone infette non avevano ancora sviluppato i sintomi della malattia. Sono poi dovuti passare quarant'anni prima che fosse scoperta la penicillina, che ha reso possibile la cura di queste persone”. “Sull'Alzheimer siamo nella stessa condizione – continua il Professor Antuono –. Gli interventi molecolari

⁷ 23andMe ha inviato il test a domicilio a oltre 2 milioni di persone negli Usa e in Canada. La compagnia è attiva anche nel Regno Unito, dove ha venduto più di 20.000 test senza registrare effetti negativi nella comunicazione dei risultati direttamente al paziente.

⁸ Su questo argomento vedere l'articolo di Kerstin V. Brown “Le nostre leggi di privacy genetica terribili che danneggiano la scienza?” su u.Post.info del 24 maggio 2017 (<https://it.upto.info/le-nostre-leggi-di-privacy-genetiche-terribili-che-danneggiano-la-scienza-843510>) che riprende i risultati dello studio di Robert Green, genetista della Harvard Medical School.

possono identificare le persone a rischio perché la malattia è già in atto. Però non abbiamo ancora modo di intervenire farmacologicamente sulla mutazione genetica che svilupperà la malattia. Solo il cambiamento degli stili di vita può mitigare il rischio, aumentando la riserva cerebrale attraverso l'attività fisica e la stimolazione cognitiva, ed evitando fattori nocivi come il fumo, l'obesità e il diabete. Inoltre, sapendo di avere un rischio più alto, la persona potrà progettare il futuro e discutere con la famiglia in piena coscienza come essere trattato una volta che avrà sviluppato la malattia”.

A proposito dei test a domicilio per l'Alzheimer, ci sono anche aspetti socio economici di cui tener conto. Negli Stati Uniti le compagnie di assicurazione che offrono polizze per case di riposo temono un boom delle richieste per questo tipo di servizio da parte delle persone che hanno avuto esito positivo al test sull'ApoE4 fatto in casa. Secondo il Dipartimento del Tesoro Usa, all'inizio degli anni 2000 erano più di cento le compagnie che offrivano un'assicurazione per le case di riposo. A fine 2015 ne erano rimaste solo 12. La legge – negli Usa il Genetic Information Non-Discrimination Act del 2008, in Italia la normativa sulla privacy – impedisce al datore di lavoro e alle compagnie di assicurazione di chiedere i risultati dei test genetici come condizione per stipulare i contratti. Le leggi però possono sempre cambiare. La Camera dei deputati Usa, come sappiamo, sta decidendo se abolire la riforma sanitaria voluta da Obama e sostituirla con l'American Healthcare Act, che tra l'altro ammette l'esclusione di alcune condizioni mediche dalla stipula di polizze assicurative.

In conclusione, le implicazioni della diagnosi precoce sono ancora molto dibattute in ambito clinico, e non solo. “Nel caso dell'Alzheimer – osserva il Professor Antuono – i biomarker sono senz'altro utili se ci sono già segni evidenti di perdita della memoria, perché aiutano a confermare la diagnosi con un test obiettivo e sganciato dal giudizio clinico. I vantaggi sono meno evidenti quando le persone non presentano sintomi. La decisione se fare o meno i test, dunque, non è facile. Secondo la società

americana contro la malattia di Huntington,⁹ tale decisione deve essere affidata al giudizio delle singole persone. Ancora più difficile è il caso dell'Alzheimer nella forma senile dopo i 65 anni, perché i test genetici non hanno a tutt'oggi un valore predittivo del 100 per cento. Di conseguenza non sono utilizzati in ambito clinico e non sono uno strumento di routine nell'assistenza sanitaria. Più che altro costituiscono un valido strumento di ricerca. Con il test genetico a domicilio si rispetta il diritto di essere informati sul rischio di contrarre la malattia, ma solo dopo che sono stati spiegati alla persona i limiti diagnostici del test, compresa l'impossibilità – almeno per il momento – di adottare una terapia efficace. Questo è ciò che fa un genetista quando spiega le implicazioni al paziente, prima di sottoporlo a un test genetico. Quindi, se questi nuovi criteri clinici e i test genetici sono usati in maniera oculata, possono rappresentare un miglioramento non solo nell'ambito della ricerca ma anche per il trattamento clinico della malattia di Alzheimer. Altrimenti c'è il rischio di peggiorare la condizione psicologica del paziente. L'esatto contrario di quello che deve fare una buona medicina”.

Carlo Gnetti

⁹ La malattia di Huntington è una degenerazione del sistema nervoso che provoca la morte delle cellule cerebrali. Le persone a rischio possono essere identificate con largo anticipo utilizzando un test che si è dimostrato accurato nel 100 per cento dei casi. Un approccio usato comunemente per questa patologia consiste nel trattare i pazienti normali con farmaci o con placebo senza informarli sulla positività o meno del test. In questo modo è possibile fare ricerca sui possibili interventi farmacologici senza mettere a rischio il paziente.