

## L'Alzheimer e il Mild Cognitive Impairment

Il concetto di "Mild Cognitive Impairment" (MCI) è stato introdotto per definire la fase di transizione tra l'invecchiamento normale e la demenza. Si riferisce a una popolazione di soggetti anziani che non sono compromessi nel loro funzionamento quotidiano, ma che hanno un deficit cognitivo subclinico e isolato e sono potenzialmente a rischio di sviluppare la Malattia di Alzheimer (Petersen et al. 1999). L'ipotesi teorica alla base di ciò è che i soggetti che hanno sviluppato una demenza hanno attraversato, in precedenza, una fase di compromissione cognitiva lieve caratterizzata dalla compromissione di una singola area cognitiva, molto probabilmente la memoria (Petersen 1995). Le caratteristiche del deficit di memoria riscontrato in questa categoria di pazienti sono, infatti, più simili a quelle riscontrate nei pazienti affetti da AD che non negli anziani normali, mentre il funzionamento cognitivo generale è più vicino a quello dei controlli che non a quello dei pazienti con AD (Petersen 2000). Petersen e colleghi (1997, 1999) hanno proposto una serie di criteri operativi per definire il MCI:

- Presenza di un disturbo soggettivo di memoria, preferibilmente confermato da un familiare;
- Deficit di memoria maggiore di quello che ci si aspetterebbe nei soggetti di pari età e scolarità, definito in termini di prestazioni inferiori a 1,5 SD al di sotto del gruppo di controllo di riferimento;
- Normale funzionamento cognitivo generale;
- Normali capacità di eseguire attività nella vita quotidiana;
- Assenza di demenza;
- Assenza di altre patologie in grado di indurre disturbi di memoria (depressione, patologie endocrine, ecc.).

Tali criteri, che all'inizio individuavano in modo generale il MCI, attualmente si riferiscono esclusivamente alla forma amnesica di MCI (a-MCI single domain) (Petersen et al., 2000; Petersen 2004).

## Le diverse tipologie di MCI

Frequentemente i pazienti con MCI hanno un significativo deficit di memoria che si può accompagnare anche a un lieve deficit in altre funzioni cognitive quali, il linguaggio, le abilità visuo-spaziali, le funzioni esecutive, le capacità di ragionamento (Masur et al. 1994, Storandt et al. 1989

citati in Serra, Caltagirone 2008). Nel corso del tempo si è osservato che tali deficit possono essere variabilmente associati fra loro producendo diverse tipologie di MCI:

1. MCI con deficit di memoria più altre funzioni cognitive (a-MCI multiple domain), ma anche compromissione lieve di altre funzioni cognitive diverse dalla memoria;
2. MCI con funzione cognitiva non mnestica (non a-MCI single domain);
3. MCI con più funzioni cognitive non mnestiche (non a-MCI multiple domain) (Petersen et al., 2000; Petersen 2004).

È evidente però che la compromissione cognitiva non raggiunge mai una gravità tale da interferire con il funzionamento quotidiano del paziente, giustificando quindi una diagnosi di demenza. In realtà, ci sono evidenze sempre maggiori che i soggetti con MCI presentano una compromissione funzionale maggiore rispetto a quella osservata nei soggetti sani di pari età, ma comunque significativamente inferiore rispetto a pazienti con AD lieve. (Giovannetti et al., 2008). Poiché le varie forme di MCI possono essere prodromiche di differenti tipi di demenza (AD, demenza vascolare, demenza fronto-temporale, afasia progressiva primaria, demenza con corpi di Lewy, ecc.) è molto importante caratterizzarle accuratamente. Infatti, la variante a-MCI sembra evolvere più frequentemente verso un'AD mentre gli altri tipi di MCI possono evolvere anche verso le altre forme (Petersen et al. 2001, Visser et al. 2002, Larrieu et al. 2002 cit. in Serra, Caltagirone 2008). Nel 2002 una Consensus Conference italiana (Caltagirone et al., 2002 cit. in Serra, Caltagirone 2008) ha proposto una classificazione che tenga conto non solo delle caratteristiche cognitive, ma anche della presenza eventuale di malattie cerebrovascolari, di disturbi del movimento (parkinsonismo) o di disturbi comportamentali (dell'umore e psicotici). Infatti è esperienza clinica comune che il MCI si presenti in pazienti che possono lamentare anche questo tipo di disturbi e che i differenti tipi di demenza possono implicare differenti caratteristiche cliniche.

## Tasso d'incidenza e conversione del MCI

Molti autori concordano nell'affermare che l'adozione di differenti criteri metodologici nell'identificare i soggetti affetti da declino cognitivo non associato a demenza influisca sulla stima dell'incidenza della patologia. Studi di prevalenza sui disturbi di memoria nella popolazione variano ampiamente dal 22 al 56% (De Carli, 2003). Il criterio adottato da Petersen (Petersen et al., 1999) è il più restrittivo e, generalmente, produce una prevalenza di circa il 3% nella popolazione studiata.

È anche quello con la più alta frequenza di conversione in demenza (Petersen et al., 2001 cit. in Serra, Caltagirone 2008) e potrebbe essere il più specifico per quei soggetti che sono nelle prime fasi dell'AD (Morris et al., 2001 cit. in Serra, Caltagirone 2008). La bassa prevalenza del MCI, diagnosticato secondo i criteri della Mayo Clinic, quindi, potrebbe indicare l'utilità di tali criteri nell'identificare un più omogeneo gruppo di soggetti (Hanninen et al., 2002 cit. in Serra, Caltagirone 2008). Numerosi studi longitudinali hanno dimostrato che i pazienti affetti da MCI presentano un aumentato rischio di sviluppare la Malattia di Alzheimer (Perri et al., 2001 cit. in Serra, Caltagirone 2008). La stima del tasso di conversione in demenza varia molto, infatti si passa dal 10-15% all'anno (Petersen et al., 1999) fino al 20-50% in 2-3 anni (Amieva et al., 2004 cit. in Serra, Caltagirone 2008) a seconda dei criteri clinici e delle valutazioni neuropsicologiche più o meno accurate utilizzate per la selezione dei pazienti (Ritchie, Touchon, 2000 cit. in Serra, Caltagirone 2008). A tal proposito uno studio recente ha dimostrato che i pazienti affetti da un MCI-multiple domain hanno una probabilità significativamente maggiore di sviluppare demenza rispetto ai pazienti che presentano un a-MCI (Alexopoulos et al., 2006 cit. in Serra, Caltagirone 2008). Comunque, non tutti i pazienti affetti da MCI convertono in demenza: alcuni studi, infatti, riportano che circa il 60% di questi pazienti rimane cognitivamente stabile in un arco di temporale di circa 2-3 anni (Tierney et al., 1996 cit. in Serra, Caltagirone 2008). In altri studi, invece, è stato evidenziato come il 40% dei soggetti MCI tornava cognitivamente normale ai follow-up successivi (Larrieu et al. 2002, Ritchie et al. 2001 cit. in Serra, Caltagirone 2008).

## Fattori di rischio per lo sviluppo del MCI

Identificare i fattori di rischio per il MCI è un compito alquanto complesso perché ci sono numerose malattie neurologiche, sistemiche e psichiatriche che possono causare disturbi cognitivi (Lopez et al., 2003 cit. in Serra, Caltagirone 2008), ma è indubbio che considerare contemporaneamente una molteplicità di fattori di rischio può aumentare l'accuratezza diagnostica nella fase preclinica (Collie, Maruff, 2000 cit. in Serra, Caltagirone 2008). Pazienti anziani con malattia cerebrovascolare, con lesioni della sostanza bianca (de Groot et al., 2000 cit. in Serra, Caltagirone 2008), diabete mellito (Sinclair et al., 2000 cit. in Serra, Caltagirone 2008), ipertensione e malattie cardiovascolari (Schmidt et al., 1991 cit. in Serra, Caltagirone 2008) o depressione (Nebes et al., 2000 cit. in Serra, Caltagirone 2008) possono presentare anche lievi deficit cognitivi. In generale, studi focalizzati sui fattori di rischio per il MCI hanno riportato che l'ipertensione diagnosticata intorno ai 50-60 anni (Kivipelto

et al., 2001 cit. in Serra, Caltagirone 2008) e la presenza di bypass coronarico (Selnes et al., 2001 cit. in Serra, Caltagirone 2008) aumentano il rischio di sviluppare successivamente un MCI.

## I fattori di rischio vascolari

Studi longitudinali di popolazione hanno suggerito che i fattori di rischio vascolare, come pure la presenza di una malattia vascolare, svolgono un ruolo importante nello sviluppo della Malattia di Alzheimer (Kivipelto et al., 2001 cit. in Serra, Caltagirone 2008). I fattori di rischio vascolare sono stati associati anche con le forme più lievi di compromissione cognitiva (Tervo et al., 2004 cit. in Serra, Caltagirone 2008). Studi con lunghi follow-up hanno indicato che la pressione sanguigna basale elevata (De Carli et al., 2001 cit. in Serra, Caltagirone 2008) e il colesterolo (Kivipelto et al., 2001 cit. in Serra, Caltagirone 2008) possono costituire fattori di rischio di compromissione cognitiva nell'anziano. È importante notare, però, che studi con follow-up più brevi hanno mostrato risultati controversi (Elias et al. 1993, Solfrizzi et al. 2004 cit. in Serra, Caltagirone 2008). È anche vero che nei vari studi sono state usate differenti definizioni di 'compromissione cognitiva' e ciò limita il confronto dei risultati. Lo studio di Kivipelto e colleghi (2001) ha investigato in modo specifico la relazione tra fattori di rischio vascolare e MCI definito secondo i criteri di Petersen, concludendo che la presenza di tali fattori, durante la mezza età, aumenta il rischio di sviluppare, in vecchiaia, il MCI. Inoltre, uno studio (Cordonnier et al., 2006 cit. in Serra, Caltagirone 2008) ha evidenziato una densità simile di micro sanguinamenti in strutture cortico-sottocorticali in pazienti con MCI e nei pazienti Alzheimer, fornendo, quindi, ulteriori evidenze di un coinvolgimento dei fattori vascolari in patologie neurodegenerative. In realtà, attualmente, non c'è un chiaro accordo sul ruolo dei fattori di rischio di sviluppo di compromissione cognitiva in soggetti con fattori di rischio vascolare (Panza et al., 2008 cit. in Serra, Caltagirone 2008).

## L'ApoE4

Anche l'ApoE4 è nota per essere un fattore di rischio per le malattie vascolari (Menzel et al., 1983 cit. in Serra, Caltagirone 2008) e per l'AD (Farrer et al., 1997 cit. in Serra, Caltagirone 2008). È stato proposto che ci potrebbe essere una relazione tra ApoE4 e arteriosclerosi nell'eziologia della Malattia di Alzheimer (Hofman et al., 1997 cit. in Serra, Caltagirone 2008). In realtà, in letteratura ci sono evidenze contrastanti rispetto a questo argomento: infatti alcuni studi affermano un ruolo

indipendente dell'ApoE4 e dei fattori di rischio vascolare nello sviluppo della Malattia di Alzheimer (Prince et al., 2000 cit. in Serra, Caltagirone 2008), mentre è stata documentata una significativa associazione tra presenza dell'allele che codifica per l'ApoE4, malattia delle arterie coronarie, placche neuritiche e 'tangles' neuro fibrillari (Beeri et al., 2006 cit. in Serra, Caltagirone 2008). Sostanzialmente, la letteratura concernente l'associazione tra fattori di rischio vascolari, genotipo dell'ApoE4 e sviluppo del MCI rimane controversa (Tervo et al., 2004 cit. in Serra, Caltagirone 2008).

## Segni parkinsoniani

Uno studio di comunità (Louis et al., 2005 cit. in Serra, Caltagirone 2008) ha evidenziato una forte associazione anche tra presenza di segni parkinsoniani, come la rigidità, e la presenza di a-MCI, suggerendo la possibilità che vi possa essere un meccanismo patogenetico comune in base al quale la presenza di un fattore possa aumentare il verificarsi dell'altro. Tale deduzione si basa sia sull'osservazione che i segni parkinsoniani costituiscono un fattore di rischio per la demenza e il MCI costituisce la fase prodromica della malattia dementigena, sia sull'osservazione che i segni parkinsoniani, come pure il MCI, risultano associati con i fattori di rischio cerebrovascolare e con la malattia cerebrovascolare. Soprattutto quest'ultima sembra contribuire sia alla presenza dei segni parkinsoniani sia alla presenza del MCI. In aggiunta un altro studio (Boyle et al., 2005 cit. in Serra, Caltagirone 2008) ha evidenziato come il MCI sia associato a molteplici segni parkinsoniani quali, rigidità, bradicinesia e disturbi della marcia. Comunque, l'insieme di tali ricerche evidenzia quanto l'individuazione di fattori di rischio specifici per il MCI sia, allo stato attuale, ancora ampiamente dibattuto in letteratura.

## Markers predittivi

Il mondo scientifico appare per lo più concorde sull'utilità di identificare nella popolazione con MCI markers neurobiologici, neuro radiologici, clinici e neuropsicologici che possano essere in grado di predire precocemente lo sviluppo di AD (Caltagirone et al., 2002 cit. in Serra, Caltagirone 2008).

### **Caratteristiche neuropatologiche e markers biochimici**

Uno studio genetico (Petersen et al., 1996 cit. in Serra, Caltagirone 2008) ha dimostrato come la presenza in forma omozigote del gene che codifica per ApoE4 costituisca il migliore predittore di conversione in Malattia di Alzheimer nei soggetti affetti da MCI; un altro studio (Tierney et al., 1996 cit. in Serra, Caltagirone 2008) ha invece riscontrato come la presenza dell'ApoE4 sia un predittore attendibile nel MCI solo quando combinato con misure del deficit di memoria. Inoltre, dati molto recenti sostengono il ruolo svolto dalla presenza del gene che codifica per l'ApoE4 e lo sviluppo di atrofia cerebrale nelle aree temporo-mesiali in soggetti con MCI "ApoE4 carriers" (Hamalainen et al., 2008 cit. in Serra, Caltagirone 2008). Tra i possibili markers biologici, un alto livello di proteina Tau liquorale sembra caratterizzare i soggetti con MCI che evolveranno in AD e diminuite concentrazioni di Ab42 sono state ritrovate nel liquor di pazienti affetti da AD in fase lieve (Andreasen et al., 2001 cit. in Serra, Caltagirone 2008).

### **Caratteristiche e markers neuro radiologici**

La Malattia di Alzheimer è caratterizzata istopatologicamente dalla presenza di placche senili e 'tangles' neuro fibrillari che, pur non potendo essere direttamente visualizzate con le tecniche di neuroimaging, risultano essere correlate con l'atrofia di strutture come l'ippocampo (Jack et al. 2002, Apostolova et al. 2006 cit. in Serra, Caltagirone 2008) che le attuali tecniche di MRI sono in grado di misurare. Sembra che le placche senili e i 'tangles' si accumulino per anni prima dell'apparizione dei sintomi e sembra anche che tale apparizione coinvolga le differenti strutture cerebrali in successivi periodi di degenerazione, con una progressione che coinvolge inizialmente le cortecce trans-entorinale ed entorinale, successivamente l'ippocampo e solo alla fine la neocorteccia (Braak, 1991 cit. in Serra, Caltagirone 2008). La demenza sembra essere presente quasi certamente quando i 'tangles' e le placche senili si sviluppano nelle aree associative corticali (Braak, 1991 cit. in Serra, Caltagirone 2008). Sebbene sia un argomento molto dibattuto, è stata mostrata una correlazione tra presenza di 'tangles' e di placche senili e funzionamento cognitivo. Nel Nun Study (Riley et al., 2002 cit. in Serra, Caltagirone 2008) si evidenziava un'associazione tra gli stadi di progressione descritti da Braak e lo stato cognitivo valutato poco prima del decesso. Data l'evidente vulnerabilità del sistema limbico nell'AD e la precoce compromissione della memoria, gli studi di neuroimaging nel MCI sono stati ampiamente focalizzati sulle strutture limbiche, e in particolare sulle regioni mediali del lobo temporale quali, l'ippocampo e la corteccia entorinale (Erten-Lyons et

al., 2006 cit. in Serra, Caltagirone 2008). Alcuni studi hanno suggerito che l'atrofia delle strutture mesiali del lobo temporale potrebbe predire la progressione verso la demenza. Inoltre, un lavoro recente ha confermato come la presenza di atrofia cerebrale nelle strutture del lobo temporale mesiale sia presente anni prima dello sviluppo della malattia di Alzheimer in soggetti con MCI che convertiranno rispetto a quelli che non convertiranno (Karas et al., 2008 cit. in Serra, Caltagirone 2008). Sulla base della sequenza del deposito dei 'tangles' nella porzione mediale del lobo temporale, nello sviluppo della patologia di Alzheimer, è stato ipotizzato che un decremento di volume nella corteccia entorinale possa essere considerato un predittore di AD particolarmente sensibile.

### **Caratteristiche neuropsicologiche e marker cognitivi**

La valutazione neuropsicologica è abitualmente usata per quantificare il grado di compromissione cognitiva nei pazienti con demenza e risulta essere particolarmente utile nelle fasi precoci di malattia. Negli ultimi vent'anni molti autori hanno tentato di individuare i predittori neuropsicologici di progressione dell'AD ottenendo risultati a volte contrastanti. Nella maggioranza degli studi longitudinali il miglior fattore di predizione verso l'AD veniva individuato nella presenza di prestazioni patologiche alle prove di memoria (esplicita verbale, esplicita visiva, semantica) (Masur et al. 1994, Perri et al. 2005 cit. in Serra, Caltagirone 2008). In un importante studio multicentrico longitudinale italiano (Perri et al., 2005 cit. in Serra, Caltagirone 2008), volto a individuare i markers neuropsicologici di conversione in demenza in una popolazione omogenea di 269 a-MCI, è stato dimostrato che i soggetti a-MCI presentano una chiara dissociazione tra compromissione della memoria episodica a lungo termine e conservazione della memoria a breve termine e della memoria implicita, a fronte di una più diffusa compromissione mnesica osservata in pazienti con AD lieve. Tali dati confermano che gli a-MCI sono affetti da una vera e propria sindrome amnesica (Petersen 1995), del tutto simile a quella osservata in pazienti con compromissione selettiva delle strutture mesiali del lobo temporale. Altri dati tratti da questo studio (Perri et al., 2007 cit. in Serra, Caltagirone 2008) mostrano che circa il 40% dei soggetti, che alla baseline erano aMCI, ha sviluppato una malattia di Alzheimer dopo due anni di follow-up, circa il 24,1% è rimasto stabile (ancora a-MCI), mentre il 13% ha mantenuto un deficit cognitivo lieve, modificando però le caratteristiche del profilo cognitivo stesso. Inoltre, il 17% ha mostrato una normalizzazione del profilo cognitivo (Perri et al., 2007 cit. in Serra, Caltagirone 2008). Questi risultati evidenziano come la condizione di MCI, indichi,

in realtà, una popolazione di soggetti, comunque molto eterogenea (anche se inizialmente selezionata per avere un isolato deficit di memoria) che può andare incontro a diversi destini. Infatti gli a-MCI possono transitare verso la demenza, possono continuare a mostrare un isolato deficit di memoria, oppure possono restare MCI con deficit cognitivi che coinvolgono funzioni differenti dalla memoria. Comunque, alla luce dei deficit di memoria episodica oggettivamente presenti nei soggetti che sviluppano demenza, è interessante notare che ci sono evidenze contrastanti sul potere predittivo dei disturbi di memoria soggettivamente lamentati dai pazienti anziani ancora cognitivamente integri. I risultati di studi epidemiologici longitudinali sull'Alzheimer in fase iniziale, hanno dimostrato che un insieme di misure di memoria episodica potrebbero essere di aiuto nello scoprire i precoci cambiamenti cognitivi in quei pazienti che poi svilupperanno un'AD (Petersen et al., 2000). In tale contesto, sempre lo studio di Perri (Perri et al., 2007 cit. in Serra, Caltagirone 2008) ha mostrato che il deficit di rievocazione di materiale precedentemente appreso è in grado di discriminare con un'alta sensibilità i pazienti a-MCI che svilupperanno AD dopo 24 mesi da quelli che non la svilupperanno. La maggior parte di questi studi ha dimostrato che la considerazione di più domini cognitivi, oltre la memoria, può aumentare significativamente il valore predittivo della valutazione neuropsicologica nei soggetti non dementi, ma con disturbi della memoria. Molti di questi risultati derivano dall'ipotesi che i soggetti con una compromissione che coinvolge altri domini oltre la memoria hanno una maggiore probabilità di sviluppare un'AD rispetto a quelli con un deficit di memoria isolato (Alexopoulos et al., 2006 cit. in Serra, Caltagirone 2008).

In conclusione, possiamo dire il destino dei pazienti affetti da MCI non è, quindi, univoco. Il tasso di conversione in demenza o il tempo di permanenza nella condizione di lieve declino cognitivo dipendono dall'interazione di numerosi fattori, i cui principali possono essere individuati nella presenza di componenti genetiche predisponenti, di comorbidità, di fattori ambientali facilitanti, ma anche di una personale 'riserva cognitiva' che ogni individuo ha accumulato nella propria vita attraverso l'esperienza (Scarmeas, Stern 2003 cit. in Serra, Caltagirone 2008). È inoltre chiaro che la fase di compromissione cognitiva si situa su un continuum, i cui estremi sono rappresentati dall'invecchiamento normale e dalla demenza clinicamente diagnosticabile, in cui la transizione da uno stato all'altro non è brusca, ma prevede zone di sovrapposizione. È proprio in queste sfumate zone di confine che si inserisce la necessità di una diagnosi tempestiva. Infatti, è evidente, per migliorare la qualità della vita dei pazienti, l'importanza di differenziare precocemente l'invecchiamento normale da quello patologico, diagnosticando in fase preclinica l'eventuale presenza della patologia dementigena allo scopo di poter intervenire con trattamenti specifici che

possano migliorare il funzionamento cognitivo e rallentare la progressione della malattia (Visser et al., 2001 cit. in Serra, Caltagirone 2008). La possibilità di una diagnosi precoce è strettamente connessa con la tipologia di criteri adottati per individuare le patologie dementi gene. In letteratura c'è un dibattito molto fervido sulla necessità di revisionare i criteri adottati a livello internazionale per diagnosticare la malattia di Alzheimer e le altre forme di demenza.