

## LA MALATTIA di ALZHEIMER

**D**urante un congresso psichiatrico tenutosi a Tübingen nel 1907 il neuropatologo Alois Alzheimer (1863-1915) presentò il caso di una donna, poco più che cinquantenne, affetta da una forma di demenza fino ad allora sconosciuta.

Studi post-mortem condotti sul cervello della paziente avevano messo in evidenza una presenza di depositi fibrillari tra scarse cellule nervose della corteccia cerebrale.

La storia riferisce anche di una partecipazione, un pò misconosciuta, di un ricercatore italiano Gaetano Perusini che forse per primo intuì la relazione tra la sostanza presente nel tessuto cerebrale e la malattia.

Nel 1910 un famoso psichiatra tedesco, E. Kraepelin, inserì questa nuova forma di demenza nel suo trattato sulla psichiatria definendola **“Malattia di Alzheimer”**

La continua crescita della popolazione anziana nei paesi industrializzati insieme ad una maggiore sensibilità culturale e diagnostica al problema demenza hanno portato un marcato aumento del numero di pazienti con Alzheimer. Nel 2025, si stima che 34 milioni di persone nel mondo saranno affetti da

demenza, di questi più della metà saranno affetti da malattia di Alzheimer.

### I SINTOMI

Il morbo di Alzheimer è una malattia neurodegenerativa responsabile di demenza. In questa sindrome insieme ad un disturbo delle funzioni cognitive, sono presenti anche alterazioni della personalità e del comportamento, che interferiscono con le funzioni sociali e lavorative di un individuo.

In genere i sintomi della malattia sono difficili da riconoscere in quanto l'esordio è subdolo. Una delle prime alterazioni riconoscibili è il deficit mnesico, in particolare l'alterazione della memoria recente che comporta difficoltà a ricordare eventi appena avvenuti ed apprendere nuovi dati.

Col tempo il deficit diventa sempre più evidente ed altri segnali, dapprima sfumati, tendono a peggiorare.

Accanto alle alterazioni della memoria, forma più comune di esordio della demenza tipo-Alzheimer, possono comparire:

- Alterazioni dell'orientamento spazio-temporale

- Problemi di linguaggio (Afasia)
- Incapacità a identificare oggetti, persone e luoghi nonostante l'integrità del sistema sensoriale (Agnosia)
- Difficoltà nell'esecuzione di un compito motorio nonostante l'integrità della comprensione e della funzione motoria (Aprassia)
- Alterazione nella pianificazione, critica, astrazione logica (Sindrome disesecutiva)
- Deliri ed allucinazioni

Con il progredire della malattia compaiono anche sintomi di tipo motorio: difficoltà nella marcia, tremori Parkinson-simili, incontinenza urinaria, rigidità muscolare.

Il morbo di Alzheimer è una delle cause più frequenti di demenza, ma è opportuno ricordare che un disturbo delle funzioni cognitive può avere altre origini e cause e pertanto è necessario porre una diagnosi differenziale con altri tipi di patologia. E' presente una sindrome dementigena anche in corso di Morbo di Parkinson, Malattia di Huntington, Sindrome di Creutzfeld-Jakobs, Pick's disease, Multi infarctual disease (MID), disturbi endocrinologici (es. distiroidismo), alterazioni o carenze metaboliche (es. alcolismo). Un disturbo

della memoria, spesso associato ad un rallentamento ideativo, perdita di motivazione ed interesse per le proprie attività, può spesso essere presente in corso di un disturbo dell'umore, si parla in questo caso di pseudo-demenza. L'insorgenza improvvisa e la progressione rapida, la consapevolezza e spesso l'enfasi del deficit cognitivo (che manca frequentemente nel malato di Alzheimer), devono portarci a considerare la possibilità di un disturbo dell'umore come responsabile della demenza poiché il trattamento con un farmaco specifico è in questi casi "curativo".

## CAUSE

I meccanismi eziologici che stanno alla base della degenerazione e della morte dei neuroni, nella malattia di Alzheimer sono in larga misura ancora da chiarire.

E' ormai assodato che il tessuto nervoso delle persone con morbo di Alzheimer presenta un accumulo anomalo di sostanze che tendono a depositarsi dando origine a placche. La sostanza più rappresentata in questi depositi extracellulari è una proteina denominata, **β-Amiloide** che deriva da un precursore proteico (APP) largamente presente nelle cellule cerebrali.

Inoltre le cellule nervose presentano al loro interno delle formazioni, "grovigli fibrillari", costituiti dall'accumulo di altri tipi di sostanze, tra cui la proteina TAU, che sono causa di malfunzionamento fino alla degenerazione e morte cellulare.

Negli studi istopatologici e funzionali condotti su questa malattia sono stati inoltre evidenziate molteplici alterazioni neurotrasmettitoriali.

Le più evidenti tra esse sono a carico del metabolismo dell'acetilcolina, come per esempio la ridotta attività della colino-acetiltransferasi

ed il ridotto numero di neuroni colinergici a livello della corteccia frontale. Secondo l'ipotesi colinergica i sintomi dell'Alzheimer risultano dalla diminuzione della neurotrasmissione colinergica, perciò le sostanze che migliorano la funzione colinergica migliorano anche la cognitività

Molte importanti informazioni sull'eziopatogenesi della malattia di Alzheimer, inoltre, derivano da indagini condotte sulle forme familiari di questa patologia, indagini che avevano soprattutto l'obiettivo di identificare le mutazioni genetiche che più frequentemente si trovano associate alle varie forme di Alzheimer.

## LE FORME DEL MORBO DI ALZHEIMER

Le FORME SPORADICHE costituiscono la maggioranza dei casi (circa il 75%) e non è possibile ricondurre la malattia a parametri di familiarità (ereditarietà); nelle FORME FAMILIARI al contrario è possibile dimostrare che più persone della stessa famiglia vengono colpite da questa malattia

Inoltre le FORME FAMILIARI possono essere suddivise in:

**Forme familiari ad insorgenza precoce** (EOFAD - Early Onset Familial Alzheimer Disease) o AD1, AD3, AD4, dove i soggetti vengono colpiti prima dei 65 anni, in alcuni casi con esordio tra i 30 e 50 anni.

**Forme familiari ad insorgenza tardiva** (LOFAD - Late Onset Familial Alzheimer Disease) o AD2, che si manifestano in una popolazione anziana, oltre 65 anni.

### MALATTIA di ALZHEIMER ad INSORGENZA PRECOCE

Alcune forme familiari sono caratterizzate da un esordio della malattia in età precoce e da rapida evoluzione, a queste forme sono associa-

te mutazioni a carico di 3 geni localizzati su cromosomi differenti.

### Mutazione del gene APP (Amiloyd Precursor Protein)

Si tratta di un gene, localizzato sul cromosoma 21 che codifica per la proteina precursore della β-amiloide. Il nome di amiloide deriva dal fatto che al microscopio la struttura è simile a quella dell'amido.

La proteina β-amiloide deriva dal suo precursore APP per "clivaggio" enzimatico ad opera di secretasi e, nel caso di mutazioni, la APP risulta strutturalmente diversa e di conseguenza subisce un "taglio" inusuale da parte degli enzimi. Ciò che ne risulta è una proteina con caratteristiche diverse da quella originale che tende ad aggregarsi e a precipitare come **placca senile amiloide**.

### Mutazione del gene PSEN-1 (PS-1 o Presenilina-1)

Le mutazioni di questo gene rappresentano circa il 40% dei casi di insorgenza precoce della Malattia di Alzheimer (30-60 anni).

Si tratta di un gene localizzato sul cromosoma 14 (locus 14q24) che codifica per la Presenilina 1, proteina transmembrana che gioca un ruolo fondamentale nel "clivaggio" dell'APP. Sono state caratterizzate oltre 100 mutazioni, la maggior parte delle quali "missense"

### Mutazione del gene PSEN-2 (PS-2 o Presenilina-2)

Gene altamente omologo a PSEN-1, localizzato sul cromosoma 1 (locus 1q31-q42), che codifica per una proteina di 448 aa implicata nel "clivaggio" dell'APP.

Sono state finora individuate poche mutazioni di questo gene in associazione alla malattia di Alzheimer, le due più studiate sono una mutazione (Asn141Ile) a carico di famiglie originarie dell'Europa Orientale (Volga-German) e la

seconda mutazione (Met239Val) identificata in un ceppo familiare del nord-est italiano (esordio 30-80 anni).

### **MALATTIA di ALZHEIMER ad INSORGENZA TARDIVA**

**L'Apolipoproteina E (Apo-E)** è una glicoproteina sintetizzata principalmente nel fegato e nel cervello la cui funzione primaria è quella di ligando recettoriale per la clearance delle lipoproteine circolanti dal sangue e dal liquido cerebrospinale. Esistono 3 diverse isoforme dell'Apo E ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$ ) che mostrano una differente affinità per il recettore delle LDL (low density lipoprotein).

Recenti studi di genetica molecolare hanno evidenziato l'esistenza di un'associazione tra l'allele  $\epsilon 4$  dell'Apo-E e la malattia di Alzheimer. Infatti, la frequenza dell'allele  $\epsilon 4$ , che nella popolazione sana è del 10-18%, è assai più elevata sia nelle forme sporadiche (24-40%) che, in particolare, nelle forme familiari di Alzheimer ad esordio tardivo (51-52%). L'esatto ruolo dell'Apo-E nella malattia di Alzheimer, peraltro, non è noto. E' stato ipotizzato che l'isoforma  $\epsilon 4$  dell'Apo-E possa favorire sia il deposito di amiloide nel tessuto cerebrale, che la formazione dei grovigli neurofibrillari, che, dopo l'amiloide, costituiscono i principali markers istopatologici della malattia.

E' possibile attraverso test genetici di laboratorio identificare le varianti alleliche dell'Apolipoproteina E sul cromosoma 19.

## **LA DIAGNOSI**

Non esiste, al momento, alcun test specifico per diagnostica la Malattia di Alzheimer.

Una diagnosi appropriata si fonda su un processo di **valutazione multiparametrica** che comprende una:

### VALUTAZIONE NEUROLOGICA:

Esame dello stato affettivo (ansia, depressione), di eventuali disturbi comportamentali e psichici (allucinazioni, deliri, etc.), riscontro di deficit stenici-sensitivi-coordinativi associati ai disturbi cognitivi.

### VALUTAZIONE PSICOMETRICA:

Test che esplorano varie aree cognitive: memoria, orientamento temporo-spaziale, linguaggio, prassia, ideazione e giudizio, etc: Hanno il vantaggio di definire quantitativamente l'entità del deficit e poterne fare un follow-up nel tempo

### VALUTAZIONE STRUMENTALE:

Gli esami di diagnostica strumentale, per esempio di neuroimaging (TAC e RMN) spesso non sono risolutivi, ma sono utili per escludere altre cause di demenza. Così come gli esami ematochimici possono escludere la presenza di una demenza carenziale (deficit di Vitamina B12 e folati) o disendocrina (alterazione della funzionalità tiroidea) che rappresentano forme, seppur infrequenti, di demenza curabile.

Fondamentale rimane sempre l'anamnesi, dove possono per esempio essere identificati segni di familiarità per demenza o altri disturbi neurologici che possono ricorrere con o senza deficit cognitivi

I test genetici di ricerca ed identificazione delle mutazioni, tramite analisi del DNA, sono utili proprio per supportare e confermare una diagnosi di Malattia di Alzheimer nelle forme familiari.

### Mutazione gene APP

La ricerca delle mutazioni a carico del gene viene effettuata mediante l'amplificazione tramite reazione di PCR, a partire da DNA genomico, e sequenziamento diretto degli esoni 16 e 17 e relative

regioni di splicing.

### Test di screening della Presenilina-1

La ricerca delle mutazioni a carico del gene viene effettuata mediante l'amplificazione tramite reazione di PCR, a partire da DNA genomico, e sequenziamento diretto degli esoni 5, 6, 7 e 8 e relative regioni di splicing.

Si raggiunge così una *detection rate* pari a circa il 70%.

### Indagine 2° livello della Presenilina-1

Nel caso in cui il soggetto non mostrasse alcuna alterazione a livello delle regioni analizzate nel test di screening, si procede ad un approfondimento (indagine di 2° livello) mediante amplificazione e sequenziamento diretto degli esoni 4, 11 e 12 raggiungendo così una *detection rate* maggiore del 95%.

### Analisi gene Presenilina-2

La ricerca delle mutazioni a carico del gene viene effettuata mediante l'amplificazione tramite reazione di PCR, a partire da DNA genomico, e sequenziamento diretto degli esoni 4, 5, 7 e 12 e relative regioni di splicing.

### Determinazione varianti alleliche APO-E

La ricerca delle varianti alleliche viene condotta mediante l'amplificazione dell'esone 4 tramite reazione di PCR, a partire da DNA genomico, e sequenziamento diretto del frammento ottenuto.

## **LA TERAPIA**

Al momento non esiste alcuna cura per la Malattia di Alzheimer. Pertanto in presenza di numerose aspettative sul versante della ricerca e della terapia farmacologia della demenza, diventa necessario introdurre nella pratica clinica soprattutto quei farmaci che abbiano una provata efficacia sia sulle funzioni



cognitive, sia sul rallentamento della progressione della malattia. Si cerca quindi di posticipare il più possibile quelle fasi avanzate di malattia dove insieme ai gravi deficit cognitivi diventa importante anche la sofferenza psichica, la comorbidità somatica, la dipendenza funzionale con gli altissimi costi sociali ad essa annessi. Negli ultimi anni è stata soprattutto la complementazione dei diversi interventi, farmacologici sulla sfera cognitiva e comportamentale, riabilitativi sulle funzioni cognitive, preventivi e terapeutici sulle complicanze (cadute, malnutrizione...) a dare i migliori risultati verso questo obiettivo.

Dal punto di vista farmacologico l'identificazione di una compromissione dell'attività colinergica, ha portato allo sviluppo di molecole che cercano di intervenire sul deficit neurotrasmettitoriale. Negli anni '90 negli USA fu introdotta una classe di farmaci che ha come target l'inibizione dell'enzima responsabile della degradazione dell'acetilcolina. Questi farmaci chiamati Inibitori dell'Acetilcolinesterasi (ACHE-I), sono rappresentati da tacrina, donepezil, rivastigmina,

galantamina, resi disponibili in Italia attraverso il progetto Cronos.

Questo studio è stato realizzato anche per valutare l'efficacia clinica e la tolleranza degli stessi farmaci nel "mondo reale", ovvero su persone non selezionate e rappresentative della popolazione generale come spesso non possono essere i pazienti su cui sono condotti i trial randomizzati. I risultati presentati nel progetto Cronos confermano che questi farmaci determinano un beneficio clinico, seppur non generalizzato, e che il beneficio si esprime a breve e medio termine, a fronte di una relativamente bassa incidenza di eventi avversi.

Tra i differenti approcci farmacologici proposti finora a livello pratico, o confortati da alcuni trial farmacologici (Ginkgo Biloba, vitamina E, estrogeni, statine, anti-infiammatori non steroidei..) le attuali linee guida della Cochrane Library considerano promettenti, ma ancora in attesa di dati di conferma, gli antiossidanti (vitamina E, Ginkgo) e gli anti-infiammatori non steroidei. L'American Academy of Neurology nelle linee guida con-

templa l'utilizzo degli inibitori della Colinesterasi e la Vitamina E come antiossidante. In questa direzione sembrano andare anche le conclusioni di uno studio pubblicato su un recente numero di Archives of Neurology sul trattamento della malattia di Alzheimer con il cloquinolo. Questo antibiotico usato 20 anni fa e poi ritirato dal mercato in seguito a tossicità ottica riportata da alcuni dei pazienti trattati, sembrerebbe arrestare la progressione della malattia, verosimilmente in virtù delle sue particolari proprietà biochimiche di legare il rame e lo zinco. (facilitatori della deposizione di beta-amiloide). I risultati ottenuti sono promettenti ma da verificare, in quanto il numero di pazienti è piccolo e il tempo di osservazione è breve, forse per evitare la nota tossicità.

### **Dr.ssa Maira Gironi**

*Consulente di clinica e ricerca,  
Fondazione Don Gnocchi,  
IV° clinica neurologica  
Università Statale di Milano  
Phd in Neurobiologia Sperimentale  
Specialista Neurologo CAM*



## **Centro Analisi Monza S.p.A.**

### **MONZA:**

Laboratorio analisi mediche • via Missori, 9 • tel. 039 2397350  
Polidiagnostico • viale Brianza 21, ang. via Bellini • tel. 039 2397.1  
Sezione di ecologia • via Missori, 12 • tel. 039 2397247

### **altre sedi:**

**BRESSO:** via XXV Aprile, 16 • tel. 02 6104946  
**CARUGATE:** via C. Battisti, 32/a • tel. 02 92157477  
**CERNUSCO SUL NAVIGLIO:** via Verdi, 36 • tel. 02 92113069  
**CESANO MADERNO:** via Garibaldi, 10 • tel. 0362 540550  
**DESIO:** via A. Grandi, 8 • tel. 0362 623156  
**LISSONE:** via San Carlo, 2/b • 039 2458166  
**MILANO:** via Mecenate, 8 • tel. 02 5061873  
**SEREGNO:** piazza Risorgimento, 21 • tel. 0362 234251  
**VILLASANTA:** piazza Giovanni XXIII, 12 • tel. 039 302366

[www.cam-monza.com](http://www.cam-monza.com)