Diagnosi dei disturbi neurocognitivi: raccomandazioni intersocietarie europee

Frisoni GB, Festari C, Massa F et al.
European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders
Lancet Neurol 2024; 23: 302-312

I disturbi neurocognitivi, che includono condizioni come il morbo di Alzheimer, la demenza frontotemporale e la demenza a corpi di Lewy, rappresentano una sfida significativa per i sistemi sanitari globali. La loro diagnosi è infatti intrinsecamente complessa a causa delle diverse presentazioni cliniche e dei sintomi sovrapposti associati a queste condizioni. Allo stesso tempo l'emergere di terapie modificanti il decorso della malattia specifiche per il morbo di Alzheimer, che mirano a intervenire sui meccanismi fisiopatologici della patologia sottolineando la necessità di identificare il paziente affetto quando è ancora nelle prime fasi del decorso patologico, ha evidenziato l'importanza di poter disporre di biomarcatori diagnostici affidabili. Biomarcatori come le proteine nel liquido cerebrospinale (CSF), l'imaging per la proteina beta-amiloide e la proteina tau iper-fosforilata, e la tomografia a emissione di positroni (PET) possono essere molto utili nella diagnosi e nel monitoraggio della progressione della malattia. Tuttavia, la loro interpretazione e integrazione nella pratica clinica rendono auspicabile il ricorso a raccomandazioni standardizzate per garantire la loro utilità e la loro efficacia.
Questo ha indotto un consorzio di esperti provenienti da 11 società e organizzazioni scientifiche europee a riunirsi per sviluppare raccomandazioni esaustive volte a migliorare la diagnosi di questi disturbi. Il consenso tra gli esperti è stato raggiunto attraverso una procedura basata sul metodo Delphi, condotta tra novembre 2020 e giugno 2022.

SVILUPPO COLLABORATIVO DELLE RACCOMANDAZIONI

Proprio considerando la natura complessa della diagnosi dei disturbi neurocognitivi, il gruppo di lavoro multidisciplinare ha sentito la necessità di intraprendere questo importante sforzo di collaborazione. Infatti, mettere insieme competenze diverse ha consentito di sviluppare raccomandazioni in grado di riflettere la situazione attuale di questo tipo di diagnosi e di affrontare le diverse esigenze di clinici e pazienti. L'obiettivo degli esperti è stato quello di definire uno schema diagnostico basato su biomarcatori centrati sul paziente, da utilizzare opportunamente nelle cliniche specializzate.
Gli esperti hanno identificato biomarcatori di primo e secondo livello: i biomarcatori di primo livello dovrebbero essere usati subito, mentre quelli di secondo livello dovrebbero essere usati in seconda battuta e se necessario, sulla base del profilo clinico del paziente e i risultati non univoci dell'analisi precedente.

L'APPROCCIO DELLE QUATTRO FASI

Al cuore di queste raccomandazioni si trova uno schema diagnostico strutturato, composto da quattro fasi, ognuna progettata per guidare sistematicamente i clinici attraverso la diagnosi. La prima fase (fase 0), detta fase della 'stadiazione', coinvolge un esame clinico e una valutazione completa, al fine di stabilire la funzione cognitiva di base, identificare i potenziali fattori di rischio e categorizzare i pazienti in sindromi cliniche. Questa fase iniziale pone le basi per quelle successive, dove i test dei biomarcatori diventano sempre più importanti.
Nella seconda fase (fase 1), detta fase delle 'sindromi cliniche', i clinici impiegano le indagini di primo livello, tra cui le valutazioni neuropsicologiche, le analisi di neuroimaging strutturale e i test di routine del sangue, per raffinare le ipotesi diagnostiche e guidare la successiva selezione dei biomarcatori. In caso di sospetto morbo di Alzheimer, vengono raccomandati come biomarcatori le proteine del CSF e la PET amiloide, mentre in casi di sospetta demenza frontotemporale o altre presentazioni atipiche viene raccomandata come biomarcatore la PET cerebrale con ^{18}F-FDG.
Man mano che si sviluppa il processo diagnostico, si arriva alla terza e alla quarta fase (fasi 2 e 3), che si concentrano rispettivamente sul raffinamento e sulla conferma diagnostica. I biomarcatori di secondo livello, tra cui le tecniche avanzate di neuroimaging e i nuovi test del CSF, possono essere impiegati per delineare ulteriormente la patologia sottostante e indirizzare le decisioni terapeutiche. In ultima analisi, l'obiettivo è raggiungere una diagnosi conclusiva basata sui biomarcatori che guidi le strategie di gestione personalizzate, opportunamente adattate per soddisfare le specifiche esigenze del paziente.

PERSONALIZZAZIONE DELLA DIAGNOSI IN RELAZIONE AI SINGOLI PROFILI

Le raccomandazioni sottolineano l'importanza di adattare gli approcci diagnostici ai profili dei singoli pazienti, considerando fattori come l'età, la presentazione clinica e la progressione della malattia. Per gli individui con sospetto morbo di Alzheimer, le analisi con i biomarcatori giocano un ruolo centrale nel confermare la presenza della proteina beta-amiloide e della proteina tau, guidando la prognosi e facilitando l'arruolamento in studi clinici. Al contrario, gli individui che presentano sindromi cliniche atipiche o una demenza a insorgenza precoce possono richiedere indagini aggiuntive, come test genetici o modalità di imaging specializzate, al fine di identificare precisamente l'eziologia sottostante.

SFIDE E ORIENTAMENTI FUTURI

Nonostante le raccomandazioni intersocietarie europee possano rappresentare un passo in avanti nella diagnosi dei disturbi neurocognitivi, rimangono ancora diverse sfide da risolvere. L'accessibilità e la convenienza dei test dei biomarcatori, l'interpretazione dei risultati inconcludenti e l'integrazione di nuovi biomarcatori nella pratica clinica sono aree che richiedono ulteriori ricerche e perfezionamenti. Inoltre, l'implementazione di queste raccomandazioni in diversi contesti sanitari e regionali può richiedere l'adattamento alle risorse e alle esperienze locali disponibili.
È importante ricordare che questo schema diagnostico non intende sostituire le linee guida attuali, ma intende offrire il proprio contributo per promuovere l'uniformità nella diagnosi dei disturbi neurocognitivi in tutta Europa e facilitare l'uso razionale delle risorse.

Paolo Rega