

ROMA

17-18 marzo 2026

NEUROYoung ^{5th edition}

next generation in neurologia

**ITER DIAGNOSTICO
DI UN PAZIENTE CON DEFICIT MNESICI
E FAMILIARITA' PER DEMENZA
AD ESORDIO GIOVANILE**

- Dr.ssa Laura De Togni, direttrice UOC Neurologia Villafranca (VR)
- Dr.ssa Silvia Olivato, specialista in Neurologia UOC Neurologia Villafranca (VR)
- Centro per i Disturbi Cognitivi e Demenza (CDCD)

Agosto 2024: Donna, 63 anni

Una sorella deceduta a 83 anni affetta da demenza

Anamnesi: ipertensione arteriosa. safenectomia. dislipidemia.

Anamnesi neuro cognitiva: dal 2022 compaiono disturbi ad andamento ingravescente caratterizzati da piccole dimenticanze (non ricorda dove mette gli oggetti). Il marito la descrive “diversa” rispetto al passato: più irascibile, tende all’isolamento sociale, ha sempre letto molti libri ora è meno interessata.

Esami eseguiti:

Rmn encefalo smdc (06.2024) multiple areole di iperintensità del segnale T2/Flair come da focolai gliotici su base vasculopatica cronica. Non atrofia.

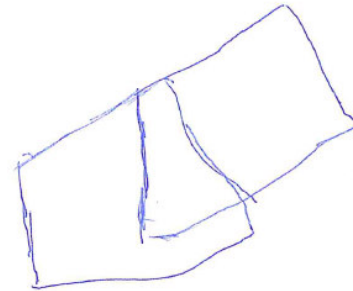
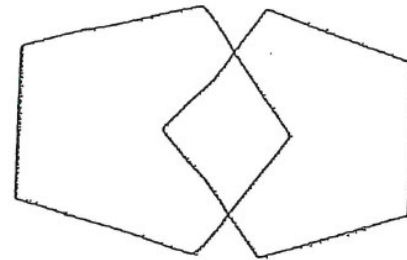
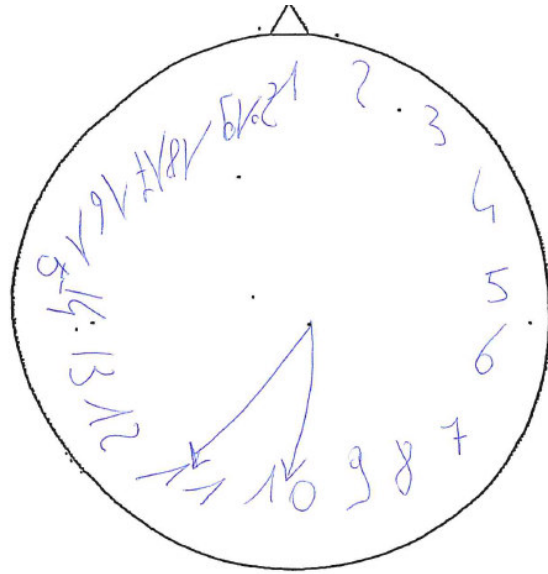
Esami bioumorali (03.2024) lieve calo di vit B12 167 ng/L (210-911) e vit D 21 ug/L

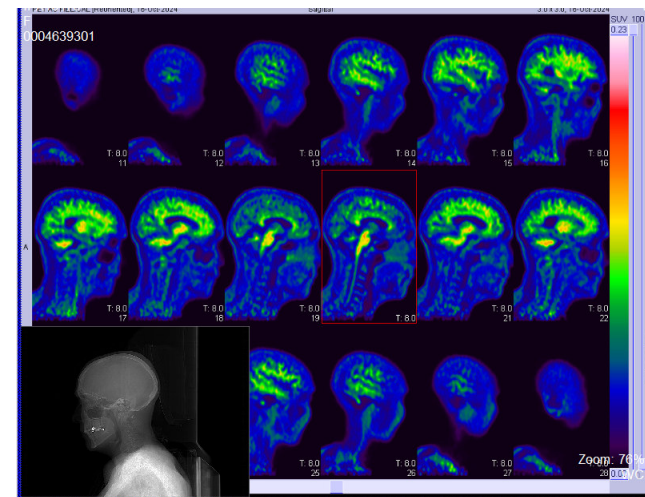
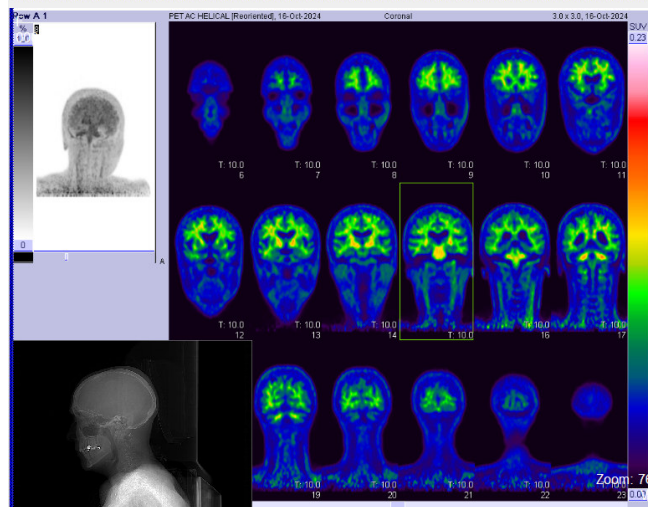
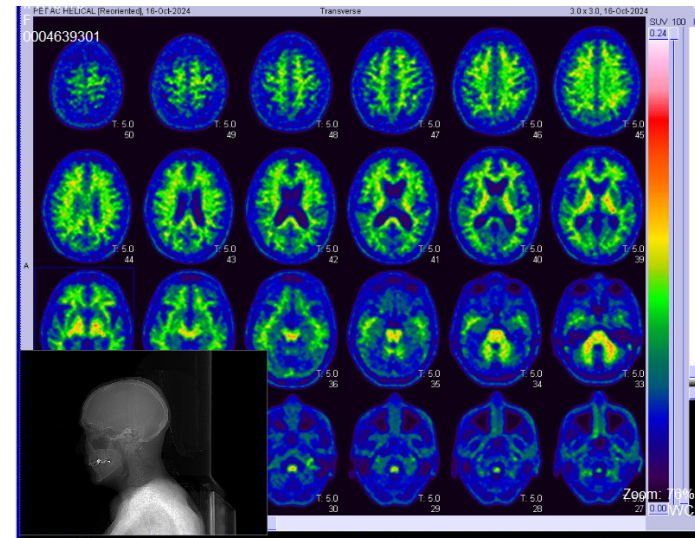
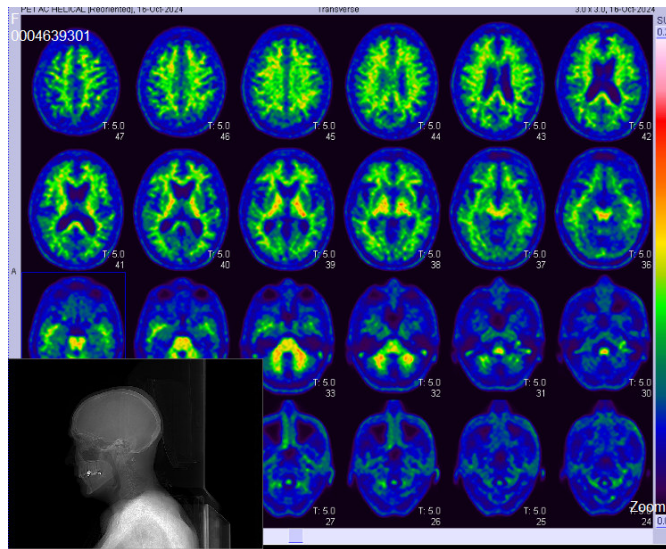
ECG (08.2024): Bradicardia sinusale . QTC 389 ms, FC 57

Ecodoppler TSA (08.2024) non significativo

	Test	P.G.	P.C.	Cut-off
Cognitività generale	MMSE (Measso, 1993)	24/30	24.53/30	(cut-off: <24)
Memoria e apprendimento verbale	15 parole di Rey R.I. (Carlesimo, 1996)	28/75	32/75	(cut-off: >28.53)
	15 parole di Rey R.D. (Carlesimo, 1996)	2/15	3.3/15	(cut-off: >4.69)
	15 p Rey riconoscimenti	14	-	-
	15 p Rey mancati riconosc. -Mr	1	-	-
	15 p Rey falsi riconoscimenti -Fr	6	-	-
Attenzione	TMT-A (Giovagnoli et al. 1996)	62	42	(cut-off: ≥ 94)
	TMT-B (Giovagnoli et al. 1996)	nt	nt	(cut-off: ≥ 282)
Linguaggio	Test di Fluency Semantica (Novelli et al. 1986)	18	22	(cut-off: ≥25)
	Test di Fluency Fonemica (FAS) (Carlesimo et al. 1995)	24	27.2	(cut-off: >17.35)
Ab. visuo-spaziali e prassiche	Clock drawing test (Sunderlan, 1989)	1/10	-	(cut-off: <6)
Funzioni Frontali	FAB-Frontal Assessment Battery (Apollonio et al. 2005)	13/18	13.4/18	(cut-off: ≥ 13.4)
Prassia Costruttiva	Copia di disegni (Caltagirone et al. 1996)	10/12	10.5/12	(cut-off: >7.18)

Ottobre 2024: Quadro neuropsicologico caratterizzato da deficit a carico della memoria, dell'attenzione e delle abilità visuo-spaziali (MCI-md) in paziente con autonomie personali quotidiane conservate.





PET amiloide (ottobre 2024): alterata distribuzione del tracciante beta-amiloideo a livello della corteccia frontale e temporale.

Analisi del liquor:

DOSAGGIO MARCATORI DI NEURODEGENERAZIONE:
(tra parentesi valori di cut-off basati su studi vs. diagnosi clinica)

Proteina Tau totale: 1179 pg/ml	(>350 pg/ml)
Phospho Tau 181: 196 pg/ml	(>56 pg/ml)
#-Amiloide 1-42: 511 pg/ml	
#-Amiloide 1-40: 10601 pg/ml	
RATIO #-Amiloide 1-42/1-40: 0.048	(<0.069)
RATIO #-Amiloide 1-42/P-Tau 181: 2.6	(<7)

METODO: sistema automatizzato CLEIA monotest. Apparecchio Lumipulse G600II Fujirebio

Il riscontro di amiloide β 42 ↓ p-Tau ↑ nel liquor è sufficiente per la diagnosi?

Classificazione ATN (Alzheimer's association workgroup)

Raccomandazioni europee (European Intersocietal Recommendation)

Diapositiva 6

1 Nella malattia di Alzheimer si osserva un pattern tipico di tre biomarcatori:

β -amiloide 42 ($A\beta_{42}$) diminuita nel liquor
perché si deposita nel cervello formando placche amiloidi

Tau totale (t-tau) aumentata nel liquor
indica danno o degenerazione neuronale

Tau fosforilata (p-tau) aumentata
è associata alla formazione dei grovigli neurofibrillari

Biomarcatori CSF

$A\beta_{42}$ ↓ diminuita

Tau totale ↑ aumentata

Tau fosforilata ↑ aumentata

Rapporto $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ Significato

Ridotto forte indicazione di deposito amiloide cerebrale (Alzheimer)

Normale improbabile patologia amiloide

; 05/03/2026

Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup

Clifford R. Jack Jr.¹ | J. Scott Andrews² | Thomas G. Beach³ | Teresa Buracchio⁴ | Billy Dunn⁵ | Ana Graf⁶ | Oskar Hansson^{7,8} | Carole Ho⁹ | William Jagust¹⁰ | Eric McDade¹¹ | Jose Luis Molinuevo¹² | Ozioma C. Okonkwo¹³ | Luca Pani¹⁴ | Michael S. Raffii¹⁵ | Philip Scheltens¹⁶ | Eric Siemers¹⁷ | Heather M. Snyder¹⁸ | Reisa Sperling¹⁹ | Charlotte E. Teunissen²⁰ | Maria C. Carrillo¹⁸

¹Department of Radiology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

²Global Evidence & Outcomes, Takeda Pharmaceuticals Company Limited, Cambridge, Massachusetts, USA

BOX 1: Fundamental principles

It is necessary to separate syndrome (clinically identified impairment) from biology (etiology).

Alzheimer's disease (AD) is defined by its biology with the following implications.

AD is defined by its unique neuropathologic findings; therefore, detection of AD neuropathologic change by biomarkers is equivalent to diagnosing the disease.

AD exists on a continuum. The disease is first evident in vivo with the appearance of disease-specific Core biomarkers while people are asymptomatic. Pathophysiologic mechanisms involved with processing and clearance of protein fragments may be involved very early in the disease process, but these are not yet well understood.

Symptoms are a result of the disease process and are not necessary to diagnose AD.

Unimpaired individuals with abnormal biomarker test results are at risk for symptoms due to AD. They are not at risk for a disease they already have.

Clinical syndromes commonly seen with AD may also be caused by disorders other than AD, and therefore clinical presentation alone is not diagnostic of AD.

The same AD biology may result in different phenotypic presentations.

CLASSIFICAZIONE ATN

È un sistema biologico (non clinico) che descrive l'Alzheimer in base a biomarcatori, indipendentemente dai sintomi.

ATN = Amyloid – Tau – Neurodegeneration

Biomarker category	CSF or plasma analytes	Imaging
Core Biomarkers		
Core 1		
A (A β proteinopathy)	A β 42	Amyloid PET
T ₁ : (phosphorylated and secreted AD tau)	p-tau217, p-tau181, p-tau231	
Core 2		
T ₂ (AD tau proteinopathy)	MTBR-tau243, other phosphorylated tau forms (e.g., p-tau205), non-phosphorylated mid-region tau fragments ^a	Tau PET
Biomarkers of non-specific processes involved in AD pathophysiology		
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	Anatomic MRI, FDG PET
I (inflammation) Astrocytic activation	GFAP	
Biomarkers of non-AD copathology		
V vascular brain injury		Infarction on MRI or CT, WMH
S α -synuclein	α Syn-SAA ^a	

Core 1 o A

- rappresenta deposito di β - amiloide
- evento patologico iniziale della malattia
- la presenza di β -amiloide è necessaria per definire Alzheimer biologico
- paziente può essere asintomatico/sintomatico
- core 1 anomalo è sufficiente per la diagnosi biologica

Core 2 o T

- rappresenta la presenza di proteinopatia tau
- pazienti sintomatici
- malattia in fase più avanzata
- non può essere utilizzato da solo per la diagnosi

TABLE 2 Intended uses for imaging, CSF, and plasma biomarker assays.

Intended use	CSF	Plasma	Imaging
Diagnosis			
A: (A β proteinopathy)	–	–	Amyloid PET
T ₁ : (phosphorylated and secreted AD tau)	–	p-tau217	–
Hybrid ratios	p-tau181/A β 42, t-tau/A β 42, A β 42/40	%p-tau217	–
Staging, prognosis, as an indicator of biological treatment effect			
A: (A β proteinopathy)	–	–	Amyloid PET
T ₁ : (phosphorylated and secreted AD tau)	–	p-tau217	–
Hybrid ratios	p-tau181/A β 42, t-tau/A β 42, A β 42/40	%p-tau217	–
T ₂ : (AD tau proteinopathy)	MTBR-tau243, other p-tau forms (e.g., p-tau205), non-phosphorylated mid-region tau fragments	MTBR-tau243, other p-tau forms (e.g., p-tau205)	Tau PET
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	NfL	Anatomic MRI, FDG PET
I (inflammation) Astrocytic activation	GFAP	GFAP	–
Identification of copathology			
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	NfL	Anatomic MRI, FDG PET
V vascular brain injury	–	–	Infarction on MRI or CT, WMH
S α -synuclein	α Syn-SAA	–	–

Notes: Table 2 lists assays while Table 1 lists analytes; therefore, plasma and CSF are listed separately in Table 2 but listed together in Table 1. The focus in this table is on plasma p-tau217 and not p-tau231, p-tau181, or A β 42/40 because p-tau217 typically outperforms these other plasma assays in head-to-head comparisons. %p-tau is the ratio p-tau217/non-phosphorylated-tau217. Combinations of Core 1 biomarkers may also be used for diagnosis. P-tau205, MTBR-tau243, and non-phosphorylated tau fragments have not undergone the same level of validation testing as has tau PET; however, they are included to support a "conceptual" staging scheme outlined in Table 5.

Abbreviations: A β , amyloid beta; AD, Alzheimer's disease; α Syn-SAA, alpha-synuclein seed amplification assay; CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; GFAP, glial fibrillary acidic protein; MRI, magnetic resonance imaging; MTBR, microtubule-binding region; NfL, neurofilament light chain; PET, positron emission tomography; p-tau, phosphorylated tau; WMH, white matter hyperintensity.

Interpretazione ATN

A- T- N- → Normale

A+ T- (N-) → Alzheimer preclinico

A+ T+ (\pm N) → Alzheimer biologico

A- T+ (\pm N) → Taupatia non Alzheimer

A- T- N+ → Neurodegenerazione non Alzheimer

Stadiazione clinica

TABLE 6 Clinical staging for individuals on the Alzheimer's disease continuum.

Stage 0 Asymptomatic, deterministic gene*

No evidence of clinical change. Biomarkers in normal range.

Stage 1 Asymptomatic, biomarker evidence only

Performance within expected range on objective cognitive tests.

No evidence of recent cognitive decline or new symptoms.

Stage 2 Transitional decline: mild detectable change, but minimal impact on daily function

Normal performance within expected range on objective cognitive tests.

Decline from previous level of cognitive or neurobehavioral function that represents a change from individual baseline within the past 1 to 3 years, and has been persistent for at least 6 months.

May be documented by evidence of subtle decline on longitudinal cognitive testing, which may involve memory or other cognitive domains but performance still within normal range.

May be documented through subjective report of cognitive decline.

May be documented with recent-onset change in mood, anxiety, motivation not explained by life events.

Remains fully independent with no or minimal functional impact on activities of daily living (ADLs)

Stage 3 Cognitive impairment with early functional impact

Performance in the impaired/abnormal range on objective cognitive tests.

Evidence of decline from baseline, documented by the individual's report or by an observer's (e.g., study partner) report or by change on longitudinal cognitive testing or neurobehavioral assessments.

Performs daily life activities independently but cognitive difficulty may result in detectable functional impact on complex ADLs (i.e., may take more time or be less efficient but still can complete—either self-reported or corroborated by an observer).

Stage 4 Dementia with mild functional impairment

Progressive cognitive and mild functional impairment on instrumental ADLs, with independence in basic ADLs.

Stage 5 Dementia with moderate functional impairment

Progressive cognitive and moderate functional impairment on basic ADLs requiring assistance.

Stage 6 Dementia with severe functional impairment

Progressive cognitive and functional impairment, and complete dependence for basic ADLs.

Limiti Classificazione ATN:

- mancanza di valori standard tra i laboratori per i biomarkers (eccetto per il dosaggio di A β 42 su liquor)
- non perfetta corrispondenza tra i biomarkers (PET, liquor, dosaggio plasmatico) e le alterazioni neuropatologiche nei primi stadi di malattia
- le comorbidità e forme di demenza “mista” possono inquinare il quadro

Implicazioni cliniche:

- la diagnosi biologica va supportata dalla diagnosi clinica
- sebbene AD **possa** essere diagnostica in una fase precoce preclinica, bisogna interrogarsi sul fatto se andrebbe fatto
- i biomarkers diventano essenziale per eleggibilità dei pazienti a terapie specifiche anti- beta amiloide

Cognitive complaints												
Assessment	History Physical and neurological examination Cognitive screening tests Functional assessment Assessment of BPSD											
Staging	Suspected MCI or mild dementia											
Assessment	Blood test (including TSH, vitamin B12, folate) Detailed neuropsychological battery MRI or CT EEG in specific cases											
Clinical syndrome	Amnesic cognitive impairment and disproportionate medial temporal lobe atrophy	Visuospatial impairment and parieto-occipital atrophy	Language impairment (ie, logopenic, agrammatic) and consistent focal atrophy in the dominant hemisphere		Frontal behavioural or dysexecutive syndrome or both with fronto-temporal atrophy	Dysexecutive or visuospatial deficits, or both, and at least one of: alertness fluctuations, visual hallucinations, REM sleep behaviour disorder, and parkinsonism	Dysexecutive deficit, ocular motor dysfunction, and parkinsonism	Dysexecutive and neocortical dysfunction (in particular, apraxia), asymmetric parkinsonism, and asymmetric brain atrophy	Cognitive impairment and MRI with negative or inconsistent result	Non-amnesic cognitive deficits, pseudo-bulbar signs or parkinsonism, or both; extensive vascular damage on MRI	Atypical course (eg, rapid onset and progression) and unusual symptoms or biological, neuro-physiological, or neuro-imaging findings	No cognitive impairment
Clinical diagnosis	Typical AD syndrome	Atypical AD syndrome PCA Logopenic PPA		Agrammatic or semantic PPA	bvFTD or fvAD	Lewy body spectrum DLB PD-MCI	PSP spectrum	CBS	No clear hypothesis	Vascular cognitive impairment	Other neurological disorders (eg, LOE, CJD, AE)	Psychiatric conditions, worried well, SCD
Causal hypothesis	Suspected AD			Suspected FTLD		Suspected LBD		Suspected motor tauopathy				

Assessment	CSF biomarkers				FDG-PET		DAT-SPECT		FDG-PET			CSF biomarkers					
Results	A-	A+T-	A borderline	A+T+	Normal	Abnormal but not typical of FTLD	Abnormal and typical of FTLD	Positive	Negative	Normal	Abnormal and typical of CBS	Abnormal and typical of PSP	Abnormal but not typical of CBS	Abnormal but not typical of PSP	A+T+	A+T-	A- or borderline
Biomarker-based diagnosis	AD	AD	AD	AD	AD	FTLD	FTLD	LBD DLB	DLB still possible PD-MCI excluded	AD	CBS	PSP					

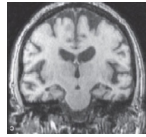
Assessment	FDG-PET		Amyloid PET		CSF biomarkers			MIBG scintigraphy		CSF biomarkers		CSF biomarkers		FDG-PET		
Results	Abnormal and typical of AD	Normal or abnormal but not typical of AD	Negative	Positive	A+T+	A-	A+T-	Positive	Negative	A+T+	A-	A borderline or A+T-	A-	A+T+		
Causal diagnosis	AD	AD	AD	AD	AD	NAD excluded	Review all the collected information	AD	AD	CBS not due to AD	Review all the collected information	AD excluded	AD	AD	AD	AD

Assessment not further discussed in this initiative
 Reconsider diagnosis

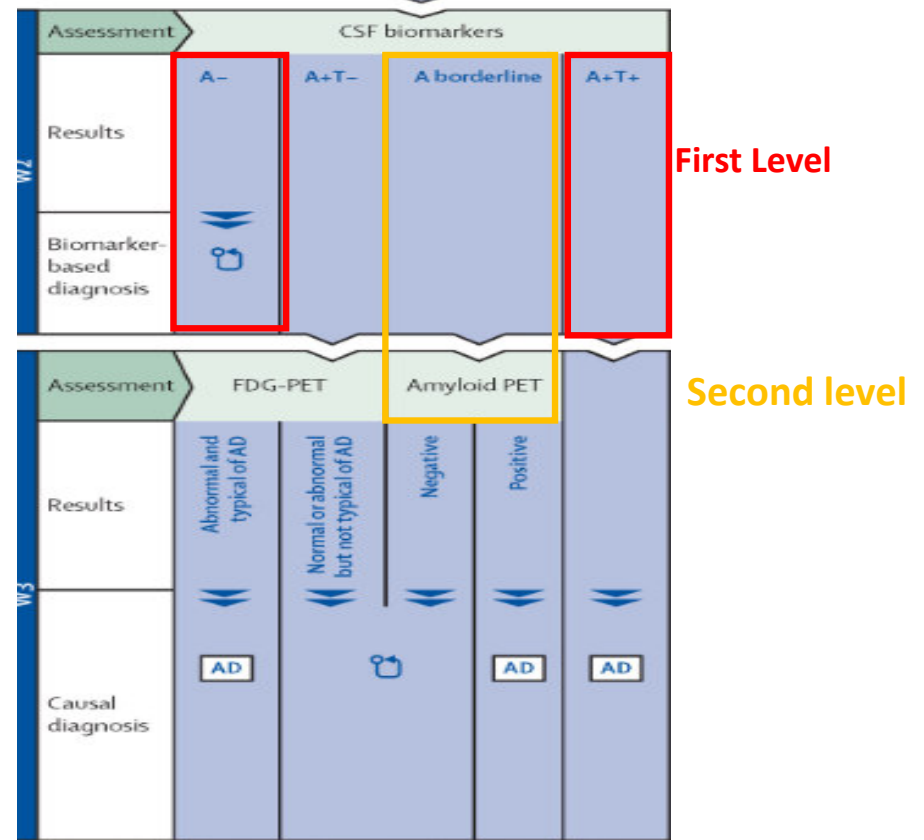
European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders

Giovanni B Frisoni, Cristina Festari, Federico Massa, Matteo Cotta Ramusino, Stefania Orini, Dag Aarsland, Federica Agosta, Claudio Babiloni, Barbara Borroni, Stefano F Cappa, Kristian S Frederiksen, Lutz Froelich, Valentina Garibotto, Alexander Haliassos, Frank Jessen, Anita Kamondi, Roy PC Kessels, Silvia D Morbelli, John T O'Brien, Markus Otto, Armand Perret-Liaudet, Francesca B Pizzini, Mathieu Vandenbulcke, Ritva Vanninen, Frans Verhey, Meike W Vernooij, Tarek Yousry, Mercè Boada Rovira, Bruno Dubois, Jean Georges, Oskar Hansson, Craig W Ritchie, Philip Scheltens, Wiesje M van der Flier, Flavio Nobili

Lancet 2024;23:302-12



W1	Clinical syndrome	Amnesic cognitive impairment and disproportionate medial temporal lobe atrophy	Visuospatial impairment and parieto-occipital atrophy	Language impairment (ie, logopenic, agrammatic or non-fluent, or semantic and consistent focal atrophy in the dominant hemisphere)
	Clinical diagnosis	Typical AD syndrome	Atypical AD syndrome PCA Logopenic PPA	
	Causal hypothesis	Suspected AD		



Si distinguono **4 fasi diagnostiche**:

- 1) sospetto clinico
- 2) diagnosi sindromica e possibile eziopatogenesi
- 3) esami di primo livello: ricerca di biomarkers
- 3) esami di secondo livello fino alla diagnosi definitiva

Differenze con ATN:

- approccio inizialmente clinico basato su diagnosi sindromica, decorso ed esclusione di altre cause
- i biomarkers sono di supporto, non obbligatori
- la diagnosi di demenza rimane prevalentemente clinica

“ La demenza è una sindrome caratterizzata da un declino significativo delle funzioni cognitive rispetto al livello di funzionamento precedente, che compromette l'autonomia nelle attività della vita quotidiana, con stato di coscienza conservato, decorso persistente e non attribuibile a delirium o ad altre condizioni acute”

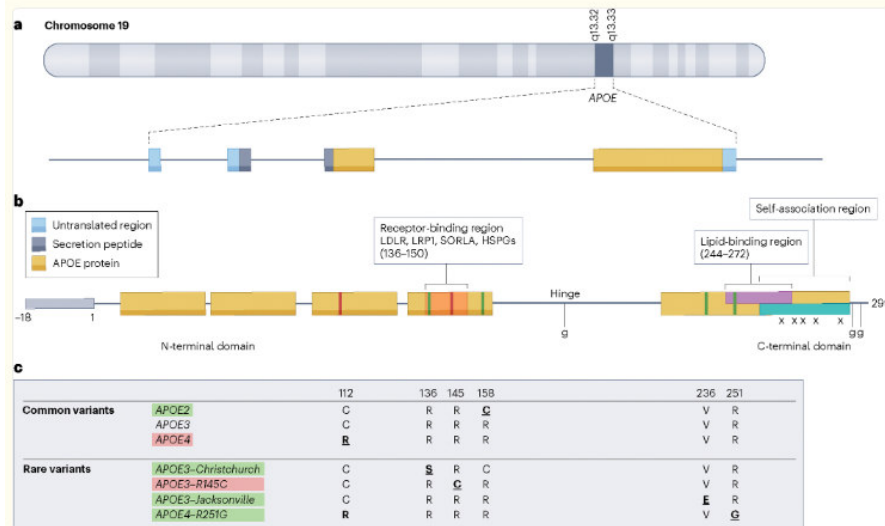
World Health Organization (WHO).

International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11): Dementia. Geneva: World Health Organization; 2019.

Ottobre 2025: la nostra paziente risulta eterozigote per apoE (apolipoproteina E) ϵ 3/ ϵ 4

I

Fig. 1 | Illustrazione schematica delle regioni strutturali e funzionali dell'APOE.



APOE è una apolipoproteina coinvolta nel trasporto di colesterolo e lipidi, mappata sul cromosoma 19q33

La variante APOE associata al rischio di AD sporadico è un aplotipo costituito da due polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) che determinano una singola sostituzione aminoacidica – arginina (Arg) o cisteina (Cys) – nelle posizioni 112 e 158, dando origine a tre alleli: ϵ 2, ϵ 3 ed ϵ 4.

APOE ϵ 3 è l'allele più comune nella popolazione generale (80% degli alleli)

APOE ϵ 4 aumenta il rischio di sviluppare AD gli omozigoti APOE ϵ 4 hanno il rischio più elevato

APOE ϵ 2 è protettivo; i rari omozigoti APOE ϵ 2 hanno il più basso di sviluppare AD

Malattia di Alzheimer (AD)

I portatori di **APOE ϵ 4** mostrano un carico di amiloide- β (A β) PET più elevato rispetto ai non portatori

I portatori di **APOE ϵ 4** e **APOE ϵ 2** presentano rispettivamente un accumulo di tau PET maggiore e minore rispetto agli omozigoti di **APOE ϵ 3**

Nel liquido cerebrospinale (CSF), i livelli di A β sono più bassi nei portatori di ϵ 4 e più alti nei portatori di ϵ 2

Angiopatia amiloide cerebrale (CAA)

I portatori di **APOE ϵ 4** hanno maggiori probabilità di presentare alla RMN microemorragie cerebrali lobari e siderosi superficiale corticale, rispetto agli omozigoti di **APOE ϵ 3**

Neurodegenerazione

I portatori di **APOE ϵ 4** cognitivamente non compromessi hanno un metabolismo del glucosio corticale inferiore tramite 18 F-fluoro-desossi-glucosio-PET

Gli eterozigoti **APOE ϵ 2/ ϵ 3** cognitivamente sani e gli omozigoti **APOE ϵ 2** hanno un volume di materia grigia maggiore rispetto agli omozigoti **APOE ϵ 3** nelle aree tipicamente colpite dalla malattia

Association of APOE ϵ 4 with cerebrospinal fluid protein and amyloid- β 42 levels in Alzheimer's disease. J Alzh Dis Rep. 2025 Oct 14:9

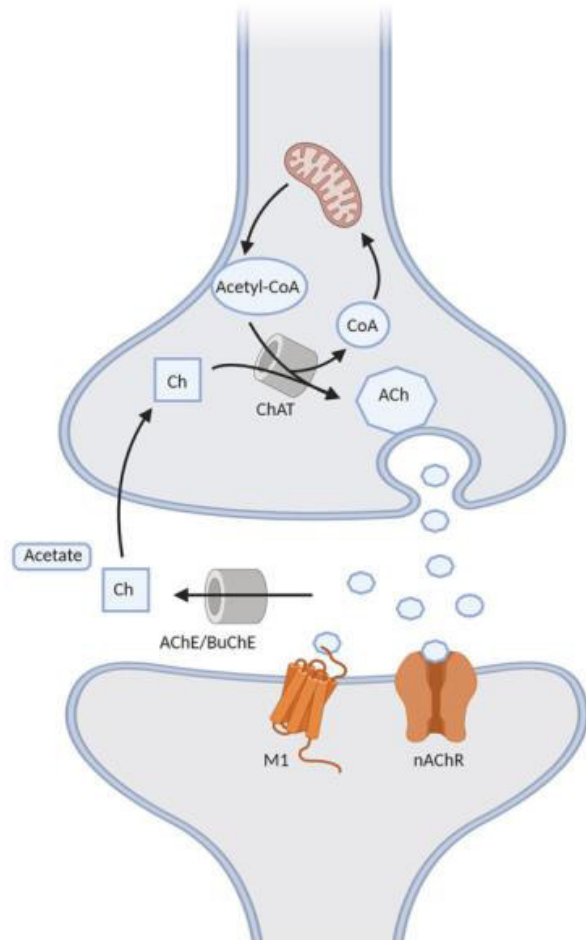
Differential associations of APOE- ϵ 2 and APOE- ϵ 4 alleles with PET-measured amyloid- β and tau deposition in older individuals without dementia. EJN of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2021) 48:2212–2224

Varianti alplotipi apoE e rischio di malattia AD

Negli eterozigoti per **APOE ε3/ε4** :

- hanno un rischio di sviluppare AD superiore di 2-3 volte rispetto alla popolazione
- il rischio è molto inferiore rispetto alla mutazione in omozigosi
- non deterministico
- la ricerca delle mutazioni di ApoE non è stata inclusa nei criteri diagnostici
- importante per terapia con lecanemab in quanto i portatori in omozigosi di APOE ε4 sono associati a maggior rischio di ARIAs (amyloid-related imaging abnormalities)

Terapia nella malattia di Alzheimer



La terapia farmacologica per la malattia di Alzheimer prevede principalmente l'uso di:

- **INIBITORI ACETILCOLINESTERASI** stadi lievi-moderati
- **MEMANTINA** per gli stadi da moderati a gravi.

Meccanismo d'azione degli inibitori Acetilcolinesterasi:

- Inibisce l'azione dell'enzima acetilcolinesterasi (AChE) che degrada l'acetilcolina (ACh) nello spazio sinaptico.

- ↑ concentrazione di acetilcolina nelle sinapsi.
- miglioramento della trasmissione colinergica

Meccanismo d'azione della Memantina:

- Blocca in modo voltaggio-dipendente e non competitivo i recettori NMDA per il glutammato.

Nell'Alzheimer si ha eccessiva stimolazione glutammatergica → ↑ ingresso di Ca^{2+} nel neurone con eccitotossicità e danno neuronale riducendo l'ingresso patologico di Ca^{2+} , preserva la normale trasmissione fisiologica

- approvata come terapia singola o in add-on

Trattamento malattia di Alzheimer nelle fasi iniziali

Recentemente una revisione sistematica dei predittori di risposta agli inibitori dell'acetilcolinesterasi nel lieve deterioramento cognitivo ha rilevato che la **positività all'amiloide** conferiva una maggiore probabilità di stabilizzazione cognitiva e riduzione dei sintomi neuropsichiatrici.

Il loro uso potrebbe essere preso in considerazione nel lieve deterioramento cognitivo per quei pazienti con conferma da biomarcatore della patologia della malattia di Alzheimer

F.E.Pozzi et al. «Predictors of response to acetylcholinesterase inhibitors in dementia: A systematic review.» Fr. Neurosc 2022

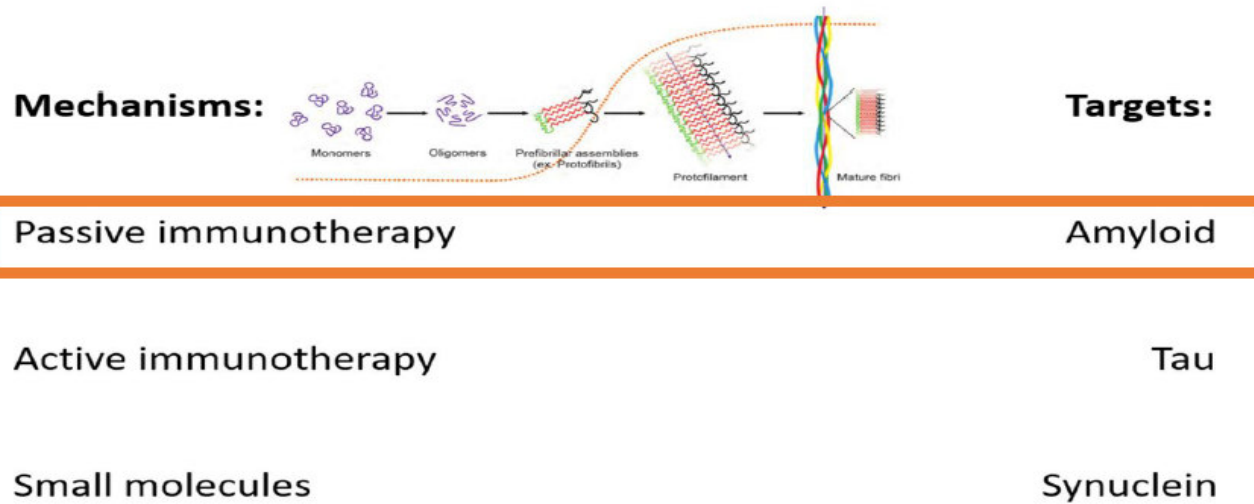
Howard R et al. Nursing home placement in the donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. Lancet Neurol. 2015;14:1171–81.



The Development of Pharmacological Therapies for Alzheimer's Disease

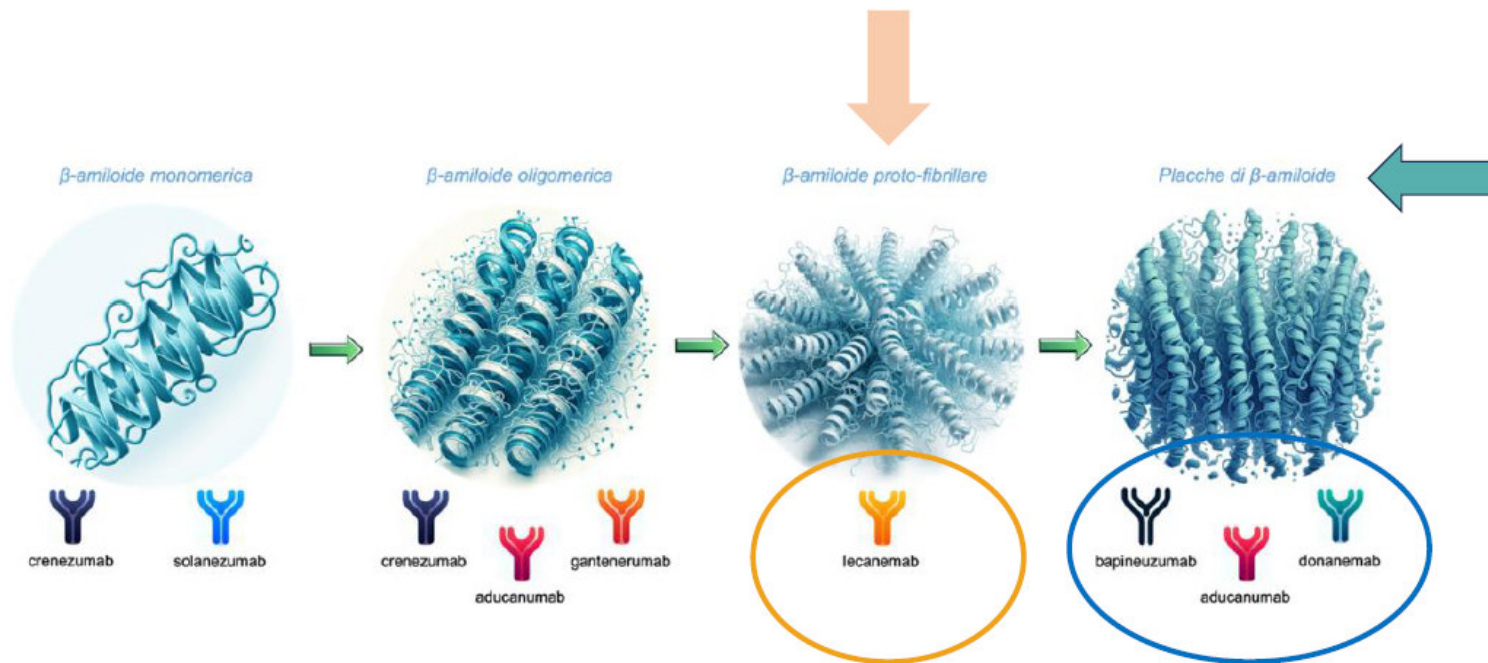
Ping Lin · Junyu Sun · Qi Cheng · Yue Yang · Dennis Cordato · Jianqun Gao

Disease-modifying therapies

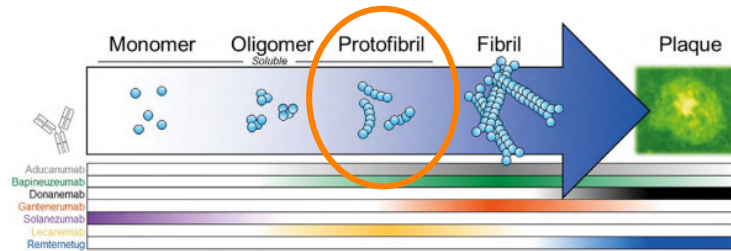


The Development of Pharmacological Therapies for Alzheimer's Disease. Ping Lin. Neurol Ther (2021) 10:609–626

I meccanismi di azione dei principali anticorpi anti amiloide in relazione ai differenti stati di aggregazione di Abeta



Lecanemab



IgG-1 antiamyloid

- ab monoclonale umanizzato IgG1 che lega le protofibrille solubili A β
- 10 mg/kg ev ogni 4 settimane
- Dopo 18 mesi di trattamento, si evidenzia una riduzione del segnale alla PET amiloide
- Dopo 24 mesi di trattamento, i livelli plasmatici di p-tau 181 e A β /40 tornano alla normalità
- Effetti avversi: ARIAs, in particolare ARIA-E nel 12,6% dei partecipanti

P.W.Tipton: NeuroNeurochirPol 2024 Updates on pharmacological treatment for Alzheimer's disease

van Dyck CH et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2023; 388(1): 9–21

Diapositiva 21

- 1 Rischio significativamente più alto di ARIA-E (edema) e ARIA-H (microemorragie)
Rischio massimo negli $\epsilon 4/\epsilon 4$
I portatori di $\epsilon 4$:accumulano più amiloide nei vasi cerebrali hanno maggiore CAA (Cerebral Amyloid Angiopathy) di conseguenza i vasi sono già fragili.
Quando l'anticorpo mobilizza rapidamente l'amiloide, questa viene rimossa dalle pareti vascolari, altera temporaneamente l'integrità del vaso, aumenta la permeabilità portando edema vasogenico ed emorragie
; 11/03/2026

Incidenza di ARIA nei trial – APOE stratificato

Lecanemab (CLARITY-AD)

Genotipo APOE	Incidenza di ARIA
$\epsilon 4/\epsilon 4$ (omozigoti)	~45% dei pazienti trattati con lecanemab
$\epsilon 4/-$ (eterozigoti)	~19%
No $\epsilon 4$	~13%

Questi dati mostrano chiaramente che:

i portatori di $\epsilon 4/\epsilon 4$ hanno il rischio più alto di ARIA con sintomi

gli eterozigoti $\epsilon 4/-$ hanno rischio intermedio,

i non-portatori hanno rischio più basso.

Raccomandazioni per genotipizzazione:

- Genotipizzazione raccomandata prima di iniziare terapia
- Monitoraggio MRI più stretto nei portatori $\epsilon 4$

Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. NEJM 388;1 nejm.org January 5, 2023

Il rischio è:

↑ **nei $\epsilon 3/\epsilon 4$**

↑↑↑ **nei $\epsilon 4/\epsilon 4$**

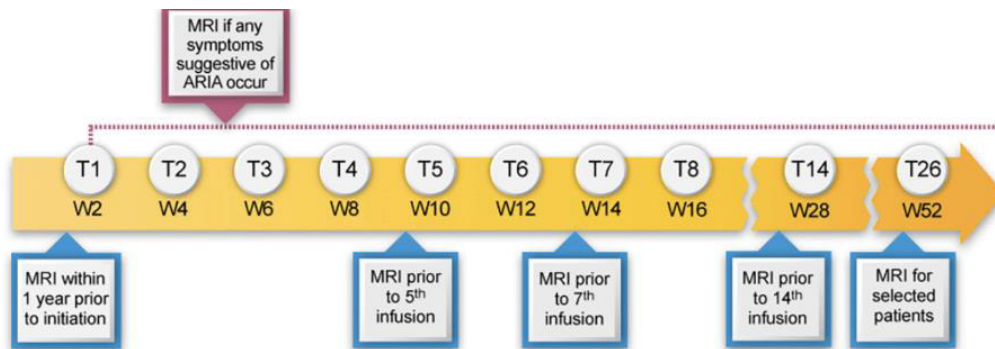
Diapositiva 22

- 1 Rischio significativamente più alto di ARIA-E (edema) e ARIA-H (microemorragie)
Rischio massimo negli $\epsilon 4/\epsilon 4$
I portatori di $\epsilon 4$: accumulano più amiloide nei vasi cerebrali hanno maggiore CAA (Cerebral Amyloid Angiopathy) di conseguenza i vasi sono già fragili.
Quando l'anticorpo mobilizza rapidamente l'amiloide, questa viene rimossa dalle pareti vascolari, altera temporaneamente l'integrità del vaso, aumenta la permeabilità portando edema vasogenico ed emorragie
; 09/03/2026

Nel novembre 2024 **Lecanemab** è stata concesso dall'EMA ai **pazienti con malattia allo stadio iniziale, portatori di una sola copia o di nessuna copia del gene Apoε4** (rivalutazione dei dati dello studio Clarity-AD)

Il **CHMP** (Comitato per i Medicinali ad Uso Umano) ha imposto **misure aggiuntive per ridurre i rischi**:

- programma di accesso controllato al farmaco
- regolare esecuzione di esami di risonanza magnetica per monitorare la sicurezza del farmaco ed in caso di comparsa segni focali→ accesso in PS



EMA sta valutando approvazione di **Donanemab**, attualmente fornito solo come uso compassionevole

VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

Scolarità: 8 anni
Manualità: dx

	Test	P.g.	p.c.	Cut-off
Cognitività generale	MMSE (Measso)	25/30	25.53/30	(cut-off: <24)
Memoria e apprendimento verbale	15 parole di Rey R.I. (Carlesimo, 1996)	17/75	<u>21/75</u>	(cut-off: >28.53)
	15 parole di Rey R.D. (Carlesimo, 1996)	1/15	<u>2.3/15</u>	(cut-off: >4.69)
	15 p Rey riconoscimenti	13	-	-
	15 p Rey mancati riconosc. -Mr	2	-	-
	15 p Rey falsi riconoscimenti -Fr	<u>12</u>	-	-
Attenzione	TMT-A (Giovagnoli et al. 1996)	68	48	(cut-off: ≥ 94)
	TMT-B (Giovagnoli et al. 1996)	n.t.	n.t.	(cut-off: ≥ 282)
Linguaggio	Test di Fluenza Semantica (Novelli et al. 1986)	14	<u>18</u>	(cut-off: ≥25)
	Test di Fluenza Fonemica (FAS) (Carlesimo et al. 1995)	9	<u>12.2</u>	(cut-off: >17.35)
Ab. visuo-spaziali e prassiche	Clock drawing test (Sandohar, 1989)	<u>1.5/10</u>	-	(cut-off: <6)
Funzioni Frontali	FAB-Frontal Assessment Battery (Apollonio et al. 2005)	14/18	14.4/18	(cut-off: ≥ 13.4)
Prassia Costruttiva	Copia di disegni (Caltagirone et al. 1996)	9/12	9.5/12	(cut-off: >7.18)

p.g. = punteggio grezzo
p.c. = punteggio corretto

n.t. = non terminato
= punteggio corretto deficitario

Gennaio 2026: Iniziale sindrome da deterioramento intellettivo ADL 6/6 IADL 6/8 (supervisionata nell'assunzione dei farmaci ed acquisti)

Terapia: Donepezil 10 mg/memantina 10 mg