

Il ruolo dei marcatori liquorali nella diagnosi precoce della malattia di Alzheimer

■ Autore

Dr. med. Dr. phil. Il Elsbeth Probst-Müller
Specialista FAMH in analisi di laboratorio medico

■ Introduzione

Le demenze derivano da patologie degenerative croniche del cervello che colpiscono soprattutto gli anziani. La causa più frequente di demenza è la malattia di Alzheimer (MA), per la quale oggi la diagnosi precoce offre diverse possibilità terapeutiche (inibitori dell'acetilcolinesterasi e antagonisti del recettore NMDA).

Attualmente non sono disponibili parametri ematici, mentre è possibile determinare la presenza di marcatori liquorali fin dalle fasi iniziali della malattia.

Tali modificazioni si possono riconoscere anche nei pazienti che presentano una "compromissione cognitiva lieve" (mild cognitive impairment) già alcuni anni prima dell'insorgenza della demenza.

■ β -amiloide₁₋₄₂ nel liquor

Già Alzheimer descrisse le placche amiloidi nel cervello in presenza di MA. Queste sono i prodotti della degradazione della proteina precursore dell'amiloide (Amyloid Precursor Protein, APP). A seguito dell'azione di diverse secretasi, l'APP può essere scissa in diversi frammenti. Tra questi la β -amiloide₁₋₄₂, che è costituita da 42 aminoacidi, si aggrega molto facilmente ed è neurotossica.

Il suo accumulo nelle placche non è probabilmente la sola ragione della diminuzione della sua concentrazione nel liquor di pazienti affetti da MA. Bassi livelli si riscontrano anche in presenza di altre patologie degenerative del SNC, per cui quest'analisi risulta utile se associata ad altri test.

■ Tau totale nel liquor

Un'altra caratteristica istologica della MA è la presenza di fasci di fibrille nei neuroni. Le fibrille sono composte da microtubuli che normalmente sono stabilizzati da proteine tau.

Concentrazioni liquorali elevate di queste proteine sono indicative di danno neuronale. Un innalzamento delle concentrazioni liquorali si riscontra in presenza di MA, ma anche di altre patologie caratterizzate da danno neuronale, siano esse di natura infiammatoria, degenerativa, traumatica, causate da un disturbo della circolazione o da un tumore. I livelli più alti si osservano nella malattia di Creutzfeldt-Jakob. In questo caso, la proteina tau totale è probabilmente un marcatore sensibile quanto l'immunoblot 14-3-3.

■ Fosfo-tau nel liquor

L'iperfosforilazione delle proteine tau permette una diagnosi specifica di MA. I microtubuli si destabilizzano, con conseguente formazione delle fibrille di Alzheimer e morte del neurone. In presenza della malattia di Creutzfeldt-Jakob, che è caratterizzata da valori molto elevati delle proteine tau totale, la proteina fosfo-tau resta normale. Viene misurata la proteina tau fosforilata alla posizione 181, il cui significato dal punto di vista della diagnosi differenziale è ben dimostrato.

■ Quadro tipico dei risultati

La combinazione dei tre marcatori di demenza sopradescritti consente di porre una diagnosi probabile (Tabella).

■ Valori di riferimento

In mancanza di valori di riferimento generali, noi consideriamo i valori del laboratorio di Limbach e la sua esperienza pluriennale nel campo dei marcatori della demenza attraverso l'impiego degli stessi test. I valori di riferimento basati sull'età sono riportati nei nostri rapporti d'analisi.

■ Quadro tipico dei risultati per i marcatori liquorali di demenza

Patologia	Tau totale	Fosfo-tau	β -amiloide ₁₋₄₂
Malattia di Alzheimer	↑ fino a ↑↑	↑ fino a ↑↑	↓ fino a ↓↓
Soggetto anziano sano	n	n	n
Depressione	n	n	n
Demenza alcolica	n	n	n
Morbo di Parkinson senza demenza	n	n	n
Morbo di Parkinson con demenza	↑	↑	↓
Demenza fronto temporale	n, ↓ o anche ↑	n fino a ↑	n fino a ↓
Demenza con corpi di Lewy	n fino a ↑	n fino a ↑	n fino a ↓
Demenza vascolare	n fino a ↑	n	n fino a ↓
Infarto cerebrale acuto	↑ fino a ↑↑ (correlato con le dimensioni dell'infarto)	n	n
Malattia di Creutzfeldt-Jakob	↑↑↑	n fino a ↑	n fino a ↓↓

■ Metodo

Enzym-Linked-Immuno-Assays (ELISA) di Innogenetics:
Innotest β -amiloide₍₁₋₄₂₎
Innotest hTau per la tau totale
Innotest Phospho-tau per la proteina tau fosforilata alla posizione 181

■ **Materiale:** liquor (almeno 1 ml)

■ Preanalitica

Utilizzare esclusivamente **provette di polipropilene** per evitare perdite di β -amiloide₁₋₄₂, di tau totale e di fosfo-tau. Su preavviso il vostro laboratorio vi mette a disposizione gratuitamente le provette per la raccolta del liquor. Consegnare al più presto possibile in laboratorio i campioni di liquor non congelati. Se i campioni vengono **spediti per posta**, centrifugarli e decantarli immediatamente prima di spedirli.

■ **Tariffa:** CHF 480.-, non rimborsato dalle casse malati

■ **Frequenza del test:** settimanale

■ Referenze

Riferimenti bibliografici su richiesta

■ Informazioni

Dr. med. Dr. phil. Il Elsbeth Probst 071 227 45 23
Specialista FAMH in analisi di laboratorio medico

■ Redazione

Prof. em. Raymond Auckenthaler, direttore medico