

***Riassunto delle raccomandazioni del Gruppo di Lavoro Intersocietario Italiano per l'Utilizzo dell'Imaging di Amiloide nella Pratica Clinica.**

A cura del GdS di Neurologia dell'AIMN.

***Libera traduzione di Ambra Buschiazzo e Silvia Morbelli dall'originale**

Guerra UP, Nobili FM, Padovani A, Perani D, Pupi A, Sorbi S, Trabucchi M. Recommendations from the Italian Interdisciplinary Working Group (AIMN, AIP, SINDEM) for the utilization of amyloid imaging in clinical practice. *Neurol Sci.* 2015 Jan 24. [Epub ahead of print]; PMID: 25616445.

Introduzione

In uno studio recente (1), un gruppo di neurologi italiani, membri della Società Italiana per lo studio delle demenze (SINDEM), ha discusso sulla nuova terminologia proposta dall'International Working Group nell'estate 2014 riguardo alla malattia di Alzheimer e sui criteri diagnostici retrospettivi per i diversi stadi della malattia (2, criteri di Dubois). I criteri IWG-2 propongono di utilizzare nella pratica clinica la PET per studiare la deposizione di amiloide (PET-amiloide), insieme agli altri biomarcatori, per i pazienti affetti da demenza atipica oppure nell'ambito di studi clinici. L'uso della PET-amiloide dovrebbe essere riservato per un ristretto numero di centri per la demenza che abbiano un'esperienza consolidata. Dopo la pubblicazione di quell'articolo, ci sono stati diversi eventi chiave nel percorso per l'utilizzo della PET-amiloide. Primo, l'Amyloid Imaging Taskforce (AIT) ha definito subito (3) e, successivamente modificato, (4) una lista di raccomandazioni per le quali la PET-amiloide è considerata "appropriata" per: a) pazienti con deterioramento cognitivo lieve (MCI) che mostrino un persistente o progressivo deterioramento non altrimenti spiegato; b) pazienti che soddisfino i criteri per possibile malattia di Alzheimer ma che mostrino una sindrome atipica o segni d'esordio ad eziologia mista; c) infine casi con demenza progressiva atipica ad esordio in giovane età (<65 anni). Inoltre, a partire da aprile 2012, la Food and Drug Administration e la European Medical Agency hanno esaminato ed approvato tre radiofarmaci per la PET-amiloide, il florbetapir (AmividTM), il flutemetamol (VizamylTM) e il florbetaben (NeuraceqTM). A luglio 2013, il CMS (Center of Medicare & Medicaid Services) ha valutato le evidenze disponibili in letteratura per decidere se la PET-amiloide possa essere utilizzata nei pazienti con sintomatologia espressiva della malattia di Alzheimer. Da questa valutazione è risultato che queste evidenze non sono sufficienti a concludere che la PET-amiloide porti un significativo miglioramento per la prognosi dei pazienti con segni e sintomi della malattia di Alzheimer o fornisca ai clinici dati utili per migliorare significativamente lo stato di salute dei pazienti. Comunque, la relazione del CMS afferma che con il florbetapir è possibile individuare il carico di amiloide nel cervello. Pertanto, tenendo conto della letteratura a nostra disposizione, questo documento suggerisce che l'utilizzo della PET-amiloide possa essere promettente in due tipi di scenari; a) per escludere la malattia di Alzheimer in casi specifici in cui è difficile formulare una diagnosi differenziale, per esempio malattia di Alzheimer verso demenza frontotemporale (FTD) e b) per poter creare un buon numero di studi clinici che si propongono di migliorare trattamenti o strategie di prevenzione per la malattia di Alzheimer, permettendo di arruolare pazienti basandosi non solo su criteri clinici ed epidemiologici, ma anche su marcatori biologici. Inoltre, il 28 Ottobre 2013 la Gazzetta Ufficiale Italiana ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio per il fluorbetapir, conosciuto con il nome commerciale di AmividTM. Questo tracciante è appropriato per individuare con la PET le immagini densitometriche di placche neuritiche di β -amiloide nel cervello di pazienti adulti con deterioramento cognitivo determinato dalla malattia di Alzheimer o da altre cause. Seguendo queste premesse, un gruppo di esperti, rappresentanti tre associazioni scientifiche, la SINDEM, l'Associazione Italiana di Psicogeriatrica (AIP) e l'Associazione Italiana di Medicina

Nucleare (AIMN), ha discusso sulle questioni chiave di cui sopra, in modo da fornire congiuntamente una serie di raccomandazioni per determinare “se e quando” la PET-amiloide potrebbe essere considerata utile per la pratica clinica. Gli esperti sono consapevoli che queste raccomandazioni vengano formulate in un momento storico nel quale ci sono ancora molti dubbi. In particolare sono ancora irrisolte alcune domande sull’utilizzo della PET-amiloide, soprattutto per quanto riguarda le procedure di quantificazione o semi-quantificazione sul carico di amiloide; il significato del carico di amiloide non è ancora stato chiarito (marcatore o causa di malattia?) ed è necessario discutere le esigenze e le modalità per formare i diagnostici nella lettura e nell’interpretazione delle immagini di PET-amiloide, anche previsti nel documento AIC, nonché le possibili divergenze di interpretazione associate all’uso di diversi traccianti.

Nonostante queste limitazioni, l’importanza dell’argomento e il rischio che un utilizzo inappropriato della PET-amiloide riducesse il suo valore, hanno fatto sì che si proponessero queste raccomandazioni.

Le raccomandazioni redatte da questo gruppo di lavoro sono ampiamente basate sulla letteratura e sulle raccomandazioni scientifiche internazionali (3,4,5,6,7,8,9,10). È d’obbligo dire che il risultato ottenuto dalla PET-amiloide non è diagnostico per la malattia di Alzheimer, ma piuttosto è da considerarsi un indice di amiloidosi cerebrale. La positività dell’esame, quindi, indica che nel cervello è presente un significativo carico di amiloide, che è rappresentato dall’amiloide delle placche neuritiche, dalle placche diffuse e dall’amiloide perivascolare (angiopatia amiloide). Inoltre, anche in un paziente con disturbi cognitivi, la positività dell’esame PET-amiloide non significa di per sé che il disturbo cognitivo sia causato dall’amiloidosi. Bisogna tenere in considerazione che nelle persone che hanno più di 75 anni è piuttosto comune riscontrare un esame PET-amiloide positivo, e che questo potrebbe non essere correlato con la sintomatologia presentata dal paziente. Dall’altra parte, un esame PET-amiloide negativo è molto più eloquente nell’escludere che i sintomi possano essere dovuti alla malattia di Alzheimer (o a demenza a corpi di Lewy –DLB- se sospettata), come è appunto espresso dalle indicazioni approvate della FDA e dell’EMA che sostengono: “un’esame negativo che indica placche amiloidi scarse o assenti, è incompatibile con una diagnosi neuropatologica di malattia di Alzheimer”.

Gli autori concordano sul fatto che lo scenario scientifico è in rapida evoluzione e che queste raccomandazioni dovranno essere riviste nel prossimo futuro. Da sottolineare, i criteri di ricerca IWG-2 (11) hanno enfatizzato la necessità di investigare la presenza dei biomarcatori di amiloide, per esempio utilizzando la PET-amiloide sia nel caso di malattia di Alzheimer tipica con disturbi amnestici, che nella variante atipica.

In accordo con IWG-2, la risonanza magnetica e la PET con FDG, piuttosto che marcatori diagnostici, sarebbero considerati marcatori di progressione di malattia. Questi criteri diagnostici, anche se necessitano di essere convalidati in una vasta ed “ecologica” popolazione di pazienti, sono utili per caratterizzare la rapida progressione di malattia. Un approccio, in qualche modo divergente, rispetto ai criteri IWG-2, giunge dal gruppo di ricerca della Mayo Clinic (12). Questi autori, studiando circa 1000 soggetti sani, hanno mostrato che una parte significativa dei pazienti presentavano segni patologici a tipo- malattia di Alzheimer messi in evidenza con la risonanza magnetica e/o con la PET con FDG, in assenza di amiloidosi. Inoltre, si suggerisce che in alcuni casi, i segni di neurodegenerazione possano precedere l’amiloidosi nello sviluppo della malattia.

È necessario sottolineare un ulteriore problema in relazione all’utilizzo dei diversi traccianti fluorinati. Diversi traccianti di amiloide potrebbero legarsi a siti identici sulle fibrille di β -amiloide, offrendo la stessa capacità di rilevare il carico regionale di β -amiloide nel cervello.

Grazie agli studi post mortem è stato dimostrato che PIB, AV-45 (florbetapir) e AV-1 (florbetaben) condividono legami simili a siti nanomolari ad alta affinità, sostenendo in tal modo questi ligandi per l'amiloide affinché vengano utilizzati in maniera comparabile e affidabile per valutare la densità di amiloide cerebrale (13). Il confronto "in vivo" tra i traccianti fluorinati di amiloide proposto dalle compagnie commerciali è valido in popolazioni diverse mostrando molte più solidità che differenze (14). Soltanto un articolo descrive l'utilizzo di due traccianti fluorinati di amiloide nella stessa popolazione (15). Gli autori hanno trovato delle discrepanze tra la captazione della sostanza grigia corticale e di quella bianca sottocorticale. Tuttavia, le soglie per la positività dell'amiloide erano altamente coerenti quando i valori erano convertiti tra i traccianti (semiquantificazione). Pertanto, dal momento che potrebbero essere disponibili in Italia diversi traccianti fluorinati, si è resa necessaria la stesura di raccomandazioni per analizzare la PET-amiloide utilizzando un'analisi quantitativa anziché una valutazione visiva qualitativa.

Raccomandazioni Specifiche

Innanzitutto, prima di considerare ed eseguire l'esame, è necessario tener presente tutte e tre le seguenti condizioni:

- a) il paziente deve avere un deterioramento cognitivo confermato oggettivamente attraverso una batteria di esami neuropsicologici standardizzati. Per ogni test, i valori di riferimento normativi devono essere basati sulla popolazioni italiana.
- b) La causa del deterioramento cognitivo deve rimanere incerta nonostante una estesa valutazione clinica effettuata da un esperto in demenza e disordini cognitivi correlati (come le persone che lavorano nelle Unità di Valutazione Alzheimer "UVA"). La malattia di Alzheimer deve essere posta in diagnosi differenziale come una delle possibili cause.
- c) La dimostrazione di presenza o assenza dell'amiloidosi cerebrale potrebbe aumentare l'accuratezza diagnostica e modificare il management clinico del paziente, che consiste non solo negli approcci farmacologici, ma anche in un sistema di supporti non farmacologici.

Soddisfatte tutte le condizioni precedentemente descritte, la PET-amiloide è raccomandata nei seguenti casi:

1. Soggetti affetti da un persistente o progressivo (almeno 6 mesi) MCI, definito secondo i criteri NIA-AA (16), con diagnosi degli esperti basata su neuroimaging morfologico* e/o funzionale** incerta.
2. Soggetti con MCI (i) che presentano un esordio clinico atipico o incerto senza una diagnosi chiara, (ii) nei quali l'eziologia può essere mista a causa di una concomitante malattia cerebrovascolare o (iii) quando ci sono condizioni cliniche potenzialmente confondenti, cioè interferenze farmacologiche o patologie sistemiche non opportunamente controllate (per esempio il diabete). In questi rari, ma importanti casi, c'è il rischio di attendere una progressione della sintomatologia clinica per ottenere diagnosi e prognosi, impedendo l'adozione di approcci terapeutici efficaci, che inoltre devono essere attuati correttamente e rapidamente. Un punto cruciale da tenere in considerazione è che una PET-amiloide può escludere che la condizione di MCI sia dovuta alla malattia di Alzheimer (o DLB, se clinicamente sospettata).
3. Pazienti con diagnosi di possibile malattia di Alzheimer, definiti secondo i criteri NIA-AA (17) quando la diagnosi definitiva è ancora incerta nonostante il paziente sia stato sottoposto

a procedure diagnostiche incluso il neuroimaging morfologico* e possibilmente funzionale**. Questa incertezza dovrebbe essere causata da un quadro clinico non chiaro, cioè i) presentazione atipica; ii) progressione inusuale (per esempio esordio improvviso o manifestazioni dei sintomi occasionali e/o fluttuanti); iii) presenza di comorbidità confondenti che possano alterare/ingannare l'interpretazione dei dati clinici e il neuroimaging funzionale (per esempio malattie cerebrovascolari, una severa iperglicemia, altre patologie neurologiche concomitanti, depressione resistente alle terapie, sostanze che alterano le funzioni cognitive e le attività quotidiane, e in presenza di una importante atrofia cerebrale, sia profonda che superficiale). In questi casi particolari di "possibile malattia di Alzheimer" la PET-amiloide potrebbe essere eseguita prima del neuroimaging funzionale, soprattutto con lo scopo di escludere la diagnosi di malattia di Alzheimer. Infatti, il ruolo del neuroimaging funzionale, rappresentato dalla PET con FDG, nei pazienti con possibile diagnosi di malattia di Alzheimer è importante quando il neuroimaging morfologico sia poco informativo (per esempio assenza di atrofia del lobo temporo-mesiale) allo scopo di documentare un ipometabolismo temporo-parietale tipico; d'altra parte, c'è evidenza del venir meno della sua utilità diagnostica quando il neuroimaging morfologico mostri specifiche anomalie cerebrali come l'atrofia temporo-mesiale, il segno del "Colibri", iperintensità putaminali, infarti ischemici/emorragici, atrofia asimmetrica fronto-parietale, iperintensità del pulvinar, tipicamente associate a specifiche patologie (rispettivamente malattia di Alzheimer, Paralisi Soprannucleare Progressiva, Atrofia Multisistemica, demenza vascolare, Degenerazione Cortico-Basale, malattia di Creutzfeldt Jakob).

4. Pazienti con declino cognitivo o demenza progressiva associati a esordio in età giovanile (≤ 65 anni), quando la diagnosi degli esperti sia ancora incerta alla fine delle procedure diagnostiche compreso il neuroimaging morfologico* e funzionale**.
5. Pazienti affetti da sindromi focali (per esempio afasia progressiva, agnosia e aprassia; sindrome cortico-basale) quando la diagnosi degli esperti non sia ancora chiarita dal neuroimaging morfologico* e funzionale** e con lo scopo di escludere la malattia di Alzheimer.

**Neuroimaging morfologico*

La tecnica di neuroimaging morfologico di riferimento per pazienti con deterioramento cognitivo è la Risonanza Magnetica (MRI) con acquisizioni standard (possibilmente acquisizioni T1 pesate volumetriche 3D), con lo scopo di escludere patologie cerebrovascolari, lesioni occupanti-spazio o demielinizzanti e encefaliti. È raccomandato valutare sia l'atrofia ippocampale, sia il danno vascolare attraverso scale visivo-analogiche (come la scala di Scheltens per l'atrofia ippocampale (18) e la scala di Wahlund per le lesioni vascolari (19)). È preferibile utilizzare di metodi di quantificazione, che saranno sempre più adottati in futuro, anche se, per ora, sono applicabili solo da pochi centri di ricerca. La tomografia computerizzata (CT) è indicata in alcune specifiche circostanze (per esempio claustrofobia o controindicazioni correlate all'MRI).

*** Neuroimaging funzionale*

Il neuroimaging funzionale di riferimento per pazienti con deterioramento cognitivo è la PET con 18F-fluorodesossiglucosio (FDG). L'imaging SPECT con traccianti di perfusione (sia ^{99m}Tc -HMPAO, sia ^{99m}Tc -ECD) è appropriata se non è disponibile la PET con FDG o in casi di diabete

scompensato che può influire sul risultato della PET con FDG. Per quanto riguarda la PET con FDG, è consigliabile utilizzare metodi semiquantitativi che saranno presumibilmente sempre più adottati in tutti i centri di Medicina Nucleare. La SPECT con il marcatore del trasportatore della dopamina (DAT) è raccomandata per effettuare la diagnosi differenziale tra malattia di Alzheimer e DLB/PD, e tra malattia di Alzheimer e altri Parkinsonismi degenerativi che causano deterioramento cognitivo (per esempio paralisi soprannucleare progressiva e la sindrome cortico-basale). I metodi semiquantitativi sono consigliati anche per la SPECT con DAT. Inoltre, anche pattern evidenti alla PET con FDG già ampiamente descritti in letteratura possono supportare la diagnosi differenziale all'interno del gruppo dei Parkinsonismi atipici.

Situazioni in cui la PET-amiloide non è indicata.

Dato che l'incidenza della positività della PET-amiloide aumenta con l'età, iniziando dalla settima decade di vita, questa metodica perde progressivamente accuratezza (per esempio: la probabilità di positività dopo gli 80 anni in persone senza disturbi cognitivi è >25%) (3, 20).

L'utilizzo della PET-amiloide non è raccomandato nelle seguenti condizioni:

1. Pazienti che soddisfino i criteri per probabile malattia di Alzheimer (17) e con un'età di esordio tipica, probabile DLB (18), probabile PDD e angiopatia amiloide (dato che la positività della PET-amiloide non permette una diagnosi differenziale tra queste patologie).
2. Per la definizione della severità e per il follow-up del deterioramento cognitivo.
3. Per individui asintomatici, anche in presenza di familiarità per demenza e/o che presentano uno o due alleli $\epsilon 4$ dell'apolipoproteina E (ApoE)
4. Per pazienti che riportano deficit cognitivi non confermati da una valutazione neuropsicologica obiettiva.
5. Come un'alternativa ad un test genetico in sospetti portatori di mutazioni del gene autosomico dominante che causa la malattia di Alzheimer.
6. Per uso non medico (scopi legali e assicurativi, screening per l'occupazione).

Ruolo dei Centri di medicina Nucleare

Sul territorio nazionale, ad esclusione di pochi centri coinvolti in protocolli di ricerca, l'esperienza nell'esecuzione e nella refertazione della PET-amiloide è virtualmente assente. Sebbene i medici nucleari che lavorano nelle unità operative di medicina nucleare siano qualificati per leggere e analizzare i dati PET (o di altro tipo), secondo la legge italiana, l'attuale livello di competenze tra questi medici sarà rafforzato attraverso corsi di aggiornamento organizzati dalle società scientifiche (per esempio l'AIMN, l'Associazione Europea di medicina Nucleare) o dalle industrie farmaceutiche che producono i radiotraccianti.

È opinione comune che una classificazione dicotomica (esame positivo/negativo) non è sufficiente per una completa interpretazione e refertazione. Il periodo di accumulo dell'amiloide può durare fino a 15 anni e durante questo periodo il livello di positività aumenta gradualmente (22, 23). Quindi, è consigliabile, e deve essere fortemente incoraggiato, l'utilizzo di metodi di quantificazione o semi-quantificazione dell'esame PET in modo da fornire informazioni a proposito del livello di positività. È molto utile utilizzare la quantificazione in termini di deviazioni rispetto ai valori normali o cambiamenti nella valutazione semiquantitativa negli studi di follow-up per assistere l'interpretazione visiva e per fornire ulteriori informazioni nell'interpretazione delle immagini convenzionali. È possibile che nel prossimo futuro le valutazioni potrebbero essere effettuate attraverso strumenti di quantificazione adeguati e innovativi, adattati a criteri validati e

standardizzati. Per queste ragioni, l'AIMN (con riferimento al gruppo di studio di neurologia), elaborerà le raccomandazioni procedurali riguardanti l'uso corretto della PET/TC o della PET/MRI, delle procedure di acquisizione e ricostruzione e, infine, l'analisi quantitativa e semi-quantitativa dei dati.

Ruolo dei Centri Clinici (UVA, centri specializzati nello studio delle demenze)

I Centri Demenza, seguendo la tradizione nordamericana ed europea di centralizzare conoscenze specialistiche in un servizio ambulatoriale locale, sono stati creati come pratiche di sostegno che forniscono aiuto alle persone affette da demenza e altri disturbi amnesici. Il loro ruolo principale è quello di fornire valutazioni precoci e interventi, vale a dire supporti terapeutici e di tipo amministrativo e consulenze. In Italia oltre 13 anni fa, i servizi per la cura della demenza sono stati sviluppati nel contesto del *Progetto Cronos*, un programma nazionale promosso dal Ministero della Salute in modo da creare 500 Unità di Valutazione Alzheimer (UVA). Negli ultimi anni, molte regioni italiane hanno promosso una riconfigurazione della cura della demenza e delle reti sociali. Hanno proposto l'identificazione di Strutture di Alto Livello centrate principalmente sulla diagnosi iniziale, gestione e trattamento, e l'identificazione di Centri per la Demenza specializzati su un secondo livello di diagnosi, necessario per svolgere un'analisi più approfondita dei casi atipici e non chiariti, varianti genetiche o malattie rare, oppure per svolgere trials clinici sperimentali. I centri di Secondo Livello dovrebbero coordinare e autorizzare le informazioni riguardanti l'esame PET-amiloide, sviluppando una rete sia tra i centri di Primo Livello, sia con le Unità di Medicina Nucleare, in modo da razionalizzare e uniformare il più possibile le strategie diagnostico-terapeutiche e per permettere un uso corretto degli strumenti diagnostici. Dovrebbe essere richiesta la formazione clinica in neurologia, psichiatria o geriatria organizzata dalle Società Scientifiche (per esempio l'AIP, la SINDEM), oppure dalle industrie farmaceutiche che commercializzano i traccianti radioattivi, anche se per la giurisdizione italiana lo specialista che lavora nei centri UVA o in centri per la Demenza è già autorizzato a definire un profilo diagnostico-terapeutico (di qualsiasi tipo).

Importanza di uno specifico registro nazionale

Il gruppo di lavoro raccomanda fortemente la creazione di un Registro Nazionale, ovvero un database che includa sia i dati clinici che quelli di imaging (possibilmente coordinato dal Ministero della Salute) nel quale i pazienti che soddisfino i criteri di consenso, possano essere inseriti come garanzia per una classificazione diagnostica standardizzata e appropriata. Tutti i membri del gruppo di studio sono d'accordo sulla necessità di identificare un Centro di Riferimento Nazionale nel quale i Centri di Secondo Livello e le Unità di Medicina Nucleare potrebbero lavorare in sinergia per la gestione delle richieste e la raccolta dei dati.

I dati considerati obbligatori da inserire nel Registro sono:

- Età e data dei primi sintomi
- Medico/centro di riferimento
- Descrizione della storia clinica (MCI o demenza)
- Punteggio del MMSE
- Presenza di comorbidità
- Informazioni sulla prescrizione di farmaci e indicazioni circa la somministrazione di sostanza psicoattive (se necessario)
- Dati di imaging morfologico (per esempio da MRI o TC)

- Dati di imaging funzionale (per esempio da PET-FDG o DATscan)
- Esami di laboratorio (emocromo, profilo chimico, B12 e ormoni tiroidei)
- Una descrizione motivata circa l'incertezza diagnostica, nonostante una completa valutazione clinica e il trattamento di patologie concomitanti
- I risultati della PET-amiloide
- Una strategia terapeutica e di assistenza basata sul risultato della PET-amiloide.

I centri di riferimento devono prendersi la responsabilità di aggiornare le cartelle cliniche dei pazienti e favorire l'inserimento di informazioni cliniche sul Registro Nazionale.

Conclusioni

La PET-amiloide è una tecnologia importante per esaminare, in modo diretto ed in vivo una delle principali lesioni patologiche della malattia di Alzheimer, ovvero la deposizione di β -amiloide. Parallelamente il progresso ha migliorato la nostra comprensione della β -amiloide come una componente importante e un possibile target terapeutico nell'ambito della malattia di Alzheimer. In effetti, la β -amiloide non è l'unico evento causale nella malattia di Alzheimer, sono state, infatti, trovate altre alterazioni patologiche in questa patologia, d'altra parte, molte persone anziane sane mostrano elevati livelli di β -amiloide, così come i pazienti con sindromi cliniche diverse dalla demenza di Alzheimer (per esempio la DLB). Questo è anche il caso dell'Angiopatia Amiloide Cerebrale (CAA) che deriva dalla deposizione di β -amiloide nella tonaca media e avventizia delle arteriole e dei capillari delle leptomeningi e della corteccia cerebrale ed è la principale causa di emorragia intracerebrale lobare e decadimento cognitivo nell'anziano. La CAA avanzata è presente in circa $\frac{1}{4}$ dei pazienti con malattia di Alzheimer, e metà dei casi di CAA soddisfano i criteri per la diagnosi della malattia di Alzheimer (24). Ci sono pochi studi sul ruolo della PET-amiloide nella CAA, tutti in cui è stato utilizzato il tracciante ^{11}C -PiB. La ritenzione globale del PiB nei soggetti con CAA non affetti da demenza era aumentato in modo significativo rispetto ai soggetti sani di controllo, anche se era più basso nei pazienti con CAA rispetto ai soggetti con malattia di Alzheimer e il rapporto PiB occipitale rispetto al totale è risultato significativamente maggiore nei soggetti con CAA che nei pazienti con malattia di Alzheimer, suggerendo così un possibile marker specifico (25, 26). Da notare che un esame PiB negativo esclude la presenza di CAA con una sensibilità eccellente e questo ha implicazioni cliniche importanti per il significato prognostico e la selezione dei candidati per i trial farmacologici. L'imaging PET-amiloide potrebbe aiutare a diagnosticare la CAA nei pazienti con emorragia intracerebrale lobare (27, 28). Tuttavia, un recente lavoro ha mostrato che non ci sono differenze significative nell'intera corteccia o nel rapporto del volume di distribuzione (DVR) regionale tra pazienti con CAA e controlli sani di pari età (29). Nei pazienti con emorragia intracerebrale sintomatica, la PET con ^{11}C -PiB ha una bassa specificità per la CAA a causa del fatto che frequentemente si trova un elevato uptake di ^{11}C -PiB negli anziani sani riflettendo sia un carico di amiloide incidentale sia la malattia di Alzheimer incipiente, che potrebbe anche essere presente in un paziente con sospetta CAA. Tutti questi aspetti devono essere considerati nella valutazione dei soggetti anziani che presentano CAA.

Per tutti questi motivi, la PET-amiloide non può essere considerata come un esame per l'individuazione della malattia di Alzheimer, ma piuttosto come un buon biomarcatore per l'amiloidosi cerebrale ed, eventualmente, a seconda del carico di amiloide, anche un predittore di rischio per la demenza di Alzheimer (30). Similmente, la PET-amiloide non può essere considerato come l'unico metodo che permette l'identificazione di patologie correlate alla malattia di Alzheimer. Prove coerenti sostengono il ruolo importante della quantificazione della A- β -amiloide,

della proteina Tau totale e della proteina fosfo-Tau nel liquido cerebrospinale, nonostante debbano essere ancora definite l'enorme variabilità analitica in tali misure tra i centri e la mancanza di valori di cut-off universali.

Gli autori concordano che diversi aspetti di PET-amiloide devono ancora essere chiariti (per esempio le modalità di acquisizione e di quantificazione delle alterazioni rilevate, e le differenze tra i radiotraccianti).

Per tutti questi motivi, le raccomandazioni qui riportate possono variare nel tempo. Tuttavia, pensiamo che in attesa della risposta del Corpo Regolatorio nazionale e/o regionale, le Società Scientifiche debbano fornire linee guida e raccomandazioni al fine di promuovere un'applicazione di queste tecniche corretta e centrata sul paziente.

Referenze citate nelle Raccomandazioni Internazionali

1) Musicco M, Padovani A, Sorbi S, Scarpini E, Caffarra P, Cappa S, et al. Position paper of the Italian Society for the study of Dementias (SINDEM) on the proposal of a new lexicon on Alzheimer disease. *Neurol Sci.* 2012 Feb;33(1):201-8.

2) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9:1118-27.

3) Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Carrillo MC, Hartley DM, Hedrick S, Pappas V, Thies WH; Alzheimer's Association; Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Amyloid Imaging Taskforce. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement.* 2013 Jan;9(1):e-1-16.

4) Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Hedrick S, Pappas V, Carrillo MC, Hartley DM. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *J Nucl Med.* 2013 Jul;54(7):1011-3.

5) Vandenberghe R, Adamczuk K, Dupont P, Laere KV, Chételat G. Amyloid PET in clinical practice: Its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 2013 Apr 6;2:497-511.

6) Rowe C, Villemagne VL. Amyloid Imaging with PET in Early Alzheimer Disease Diagnosis. *Med Clin N Am* 97 (2013) 377–398.

7) Frisoni GB, Bocchetta M, Chételat G, Rabinovici GD, de Leon MJ, Kaye J, Reiman EM, Scheltens P, Barkhof F, Black SE, Brooks DJ, Carrillo MC, Fox NC, Herholz K, Nordberg A, Jack CR Jr, Jagust WJ, Johnson KA, Rowe CC, Sperling RA, Thies W, Wahlund LO, Weiner MW, Pasqualetti P, Decarli C; ISTAART's NeuroImaging Professional Interest Area. Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how. *Neurology.* 2013 Jul 30;81(5):487-500

- 8) Perani D. FDG-PET and amyloid-PET imaging: the diverging paths. *Curr Opin Neurol*. 2014 Aug;27(4):405-13.
- 9) Zhang S, Smailagic N, Hyde C, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, McShane R, Feng J. (11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 23;7.
- 10) Booij J, Arbizu J, Darcourt J, Hesse S, Nobili F, Payoux P, Pappatà S, Tatsch K, Walker Z, Pagani M. Appropriate use criteria for amyloid-PET imaging cannot replace guidelines: on behalf of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jul;40(7):1122-5.
- 11) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):614-29.
- 12) Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, Rocca WA, Knopman DS, Mielke MM, Lowe VJ, Senjem ML, Gunter JL, Preboske GM, Pankratz VS, Vemuri P, Petersen RC. Age-specific population frequencies of cerebral β -amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2014 Oct;13(10):997-1005.
- 13) Ruiqing Ni Gillberg PG, Bergfors A, Marutle A, Nordberg A. Amyloid tracers detect multiple binding sites in Alzheimer's disease brain tissue. *Brain* (2013) 136 (7): 2217-2227.
- 14) Vallabhajosula S. Positron emission tomography radiopharmaceuticals for imaging brain Beta-amyloid. *Semin Nucl Med*. 2011 Jul;41(4):283-99.
- 15) Landau SM, Thomas BA, Thurfjell L, Schmidt M, Margolin R, Mintun M, Pontecorvo M, Baker SL, Jagust WJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Amyloid PET imaging in Alzheimer's disease: a comparison of three radiotracers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jul;41(7):1398-407
- 16) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9.
- 17) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9.

- 18) Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, Kuiper M, Steinling M, Wolters EC, Valk J. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Oct;55(10):967-72.
- 19) Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, Pasquier F, Erkinjuntti T, Scheltens P; European Task Force on Age-Related White Matter Changes. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001 Jun;32(6):1318-22.
- 20) Landau SM, Mintun MA, Joshi AD, Koeppe RA, Petersen RC, Aisen PS, Weiner MW, Jagust WJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Ann Neurol*. 2012 Oct;72(4):578-86.
- 21) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londo E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12):1863-72.
- 22) Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, Jakimovich LJ, Gomez MG, Langois CM, et al. Florbetapir PET analysis of β -amyloid deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2012;11:1057-65.
- 23) Villemagne VL, Pike KE, Chételat G, Ellis KA, Mulligan RS, Bourgeat P, et al. Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2011;69:181-92.
- 24) Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol*. 2011 Dec;70(6):871-80.
- 25) Ly JV, Donnan GA, Villemagne VL, Zavala JA, Ma H, O'Keefe G, Gong SJ, Gunawan RM, Saunderson T, Ackerman U, Tochon-Danguy H, Churilov L, Phan TG, Rowe CC. 11C-PIB binding is increased in patients with cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Neurology*. 2010 Feb 9;74(6):487-93.
- 26) Yates PA, Sirisriro R, Villemagne VL, Farquharson S, Masters CL, Rowe CC; AIBL Research Group. Cerebral microhemorrhage and brain β -amyloid in aging and Alzheimer disease. *Neurology*. 2011 Jul 5;77(1):48-54.
- 27) Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, Jeng J, Nandigam RN, Becker JA, Kumar A, Neal KL, Betensky RA, Frosch MP, Rosand J, Johnson KA, Viswanathan A, Salat DH, Greenberg SM.

Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 2010 Oct;68(4):545-8.

28) Gurol ME, Dierksen G, Betensky R, Gidicsin C, Halpin A, Becker A, Carmasin J, Ayres A, Schwab K, Viswanathan A, Salat D, Rosand J, Johnson KA, Greenberg SM. Predicting sites of new hemorrhage with amyloid imaging in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2012 Jul 24;79(4):320-6.

29) Baron JC, Farid K, Dolan E, Turc G, Marrapu ST, O'Brien E, Aigbirhio FI, Fryer TD, Menon DK, Warburton EA, Hong YT. Diagnostic utility of amyloid PET in cerebral amyloid angiopathy-related symptomatic intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 May;34(5):753-8. 12.

30) Rowe CC, Bourgeat P, Ellis KA, Brown B, Lim YY, Mulligan R, Jones G, Maruff P, Woodward M, Price R, Robins P, Tochon-Danguy H, O'Keefe G, Pike KE, Yates P, Szoek C, Salvado O, Macaulay SL, O'Meara T, Head R, Cobiac L, Savage G, Martins R, Masters CL, Ames D, Villemagne VL. Predicting Alzheimer disease with β -amyloid imaging: results from the Australian imaging, biomarkers, and lifestyle study of ageing. *Ann Neurol*. 2013 Dec;74(6):905-13.