

# Novità per la diagnosi precoce della Malattia di Alzheimer: test ematico e Intelligenza Artificiale

News in Alzheimer's Disease early diagnosis: blood test and Artificial Intelligence

Alessandro Pirani <sup>1</sup>, Iacopo Cricelli <sup>2</sup>, Sebastian Palmqvist <sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>SIMG macroarea cronicità e Tavolo Permanente Demenze ISS, <sup>2</sup>Genomedics Srl Firenze,

<sup>3</sup>Clinical Memory Research Unit, Department of Clinical Sciences Malmö, Faculty of Medicine, Lund University, Lund, Sweden and <sup>4</sup>Memory Clinic, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden

## INTRODUZIONE

In Italia le persone con Demenze definite Disturbi Neurocognitivi (DNC) Maggiori dal DSM-5 (<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>) sono oltre 1.100.000 ed oltre 3 milioni sono i familiari coinvolti nella gestione assistenziale ([https://www.demenze.it/it-sezioni-2-pazienti\\_familiari\\_caregiver](https://www.demenze.it/it-sezioni-2-pazienti_familiari_caregiver)).

Nel 2022, il Ministero della Salute ha varato il "Decreto sul Fondo per l'Alzheimer e le Demenze" (G.U., marzo 2022) che finanzia un piano pluriennale per realizzare interventi concreti alle persone con DNC e a familiari nelle regioni e province autonome italiane (<https://www.pnes.salute.gov.it/portale/demenze/dettaglioContenutiDemenze.jsp>) (Tabella 1).

In questo articolo analizziamo lo stato dell'arte dei biomarker plasmatici per l'Alzheimer e il loro potenziale impatto nell'attività clinica del MMG, con particolare attenzione alla p-tau217. Inoltre, sarà valutato l'utilizzo della Intelligenza Artificiale (IA) nell'identificare un quadro clinico definito raggruppando gli sfumati e disorientanti elementi cognitivi, comportamentali e funzionali che caratterizzano l'esordio precoce dei DNC.

## DALLA CLINICA ALLA DIAGNOSI: IL RUOLO CENTRALE DEL MMG NEL RICONOSCIMENTO PRECOCE DEL DNC-ALZHEIMER

La diagnosi precoce di DNC da malattia di Alzheimer (DNC-Alzh) diventa essenziale per l'efficacia del trattamento stesso e, il ruolo del MMG, primo riferimento per pazienti e familiari, è quindi strategico per valutare efficacemente e rapidamente lo stato cognitivo<sup>1</sup>. Poiché le funzioni cognitive, psichiche e sensoriali dispongono di feedback individuale costante di performance (metamemoria), il MMG dovrà valutare sempre attentamente le alterazioni cognitive riferite dal paziente e/o dal familiare. In particolare, il MMG dovrà evitare di perseverare nel

diffuso dogma clinico per cui esistono deficit cognitivi e funzionali "tipici" che caratterizzano il "normale" invecchiamento cerebrale ([https://www.alz.org/alzheimers-dementia/10\\_signs](https://www.alz.org/alzheimers-dementia/10_signs)). Lo stato cognitivo del paziente può rimanere anatomicamente e funzionalmente integro anche nel centenario<sup>2</sup> oppure presentare alterazione cliniche e funzionali quali il Disturbo Soggettivo della Memoria (DSM)<sup>3</sup> precursore nel 30% dei casi di DNC minore o *Mild Cognitive Impairment* (MCI)<sup>4</sup> a sua volta precursore nel 15-20% dei casi di DNC Maggiore (Figura 1). Dal punto di vista istopatologico il DSM corrisponde agli stadi I e II di Braak che mise a punto il sistema di stadiazione istopatologica del DNC-Alzh determinando la progressione dell'accumulo intracitoplasmatico di proteina Tau (grovigli neurofibrillari) ed extracellulare di  $\beta$  amiloide (placche amiloidi)<sup>5</sup>.

Negli stadi I e II la neurodegenerazione, causata dal deposito di grovigli neurofibrillari e placche amiloidi, è limitata alle pliche transentorinali dei lobi temporali mediali o ippocampi senza interessamento del sistema limbico. Nei pazienti in cui la neurodegenerazione progredisce interessando il sistema limbico ed i nuclei basali del proencefalo, in particolare i nuclei di Meynert, il quadro clinico evolve parallelamente in MCI o DNC-Alzh lieve, corrispondenti agli stadi III e IV di Braak. Qualora la neurodegenerazione progredisca ulteriormente alle regioni corticali, corrispondente agli stadi V e VI di Braak, il paziente entra nella cascata irreversibile del DNC Maggiore (Figura 1).

Il decorso temporale del DNC-Alzh e la successione degli stadi di Braak durano circa 30 anni: l'estrema lentezza evolutiva ne suggella la subdola insidiosità dell'esordio clinico (Figura 2).

La SIMG ha messo a punto da tempo un algoritmo diagnostico basato sul test psicométrico *General Practitioner Assessment of Cognition* (GPCog)<sup>1</sup>, test molto sensibile che, a differenza del *Mini Mental State Examination* (MMSE), intercetta anche il sospetto

### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

### How to cite this article:

Novità per la diagnosi precoce della Malattia di Alzheimer: test ematico e Intelligenza Artificiale Rivista SIMG 2025; 32 (03):12-15.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

**Tabella 1 - Quadro normativo attuale in Italia**

Il Fondo per l'Alzheimer e le Demenze è lo strumento per rendere operativo il Piano Nazionale Demenze (PND) promosso nel 2014 dall'Istituto Superiore Sanità (<https://www.iss.it/le-demenze-piano-nazionale-demenze>). Il Fondo si articola su cinque Linee Strategiche (LS), le prime due riguardano in primis il MMG:

LS1: potenziamento della diagnosi precoce del DNC minore/Mild Cognitive Impairment (MCI) e sviluppo di una carta del rischio cognitivo per la pratica clinica;

LS2: potenziamento della diagnosi tempestiva del DNC maggiore, consolidando il rapporto con i servizi delle cure primarie;

Le due LS hanno acquisito ulteriore rilevanza dopo la recente autorizzazione dell'European Medicines Agency (EMA) "... all'immissione in commercio del medicinale Leqembi, per il trattamento della malattia di Alzheimer precoce nei non portatori o eterozigoti dell'apolipoproteina E ε4 (ApoE ε4)" (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>).

DNC Minore/MCI, ([www.demenzemedicinagenerale.net](http://www.demenzemedicinagenerale.net)). A differenza di altre patologie croniche quali diabete, insufficienza renale cronica, insufficienza cardiaca, embolie, etc., diagnosticabili direttamente dal MMG tramite biomarker ematici e clinici, nel caso dei DNC la diagnosi definitiva viene effettuata solo dagli specialisti neurologi, geriatri o psichiatri operanti nei Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD) ([www.iss.it/en/-/snlg-diagnosi-e-trattamento-delle-demenze](http://www.iss.it/en/-/snlg-diagnosi-e-trattamento-delle-demenze)). Nei CDCD, la diagnosi di DNC-Alzh viene conseguita tramite l'articolata determinazione di biomarker cognitivi (test psicometrici di 1° e 2° livello), strutturali (neuroimaging: TC/RM, PET-FDG, PET Amiloide e/o Tau<sup>6</sup>) e liquorali (livelli di Tau e β amiloide tramite la rachicentesi, eseguibile solo in ambiente neurologico). In assenza di determinazione dei biomarker per la diagnosi di DNC-Alzh, ricerche condotte con questionari nelle cure primarie e tra specialisti hanno dimostrato

che la diagnosi risulta errata nel 40% dei casi nelle cure primarie e nel 35% dei casi nei centri specialistici<sup>7,8</sup>.

Nel real world, questo percorso richiede tempi lunghi: dal "case finding" dei primi sintomi di DNC alla diagnosi definitiva possono trascorrere nella migliore delle ipotesi dai 6 agli 8 mesi ma di solito 12-15 mesi. A questo si aggiunga che, se sovrapponiamo la diagnosi clinica precoce di DNC-Alzh con gli stadi neuropatologici di Braak, la malattia viene diagnosticata nello stadio ≥ al III, cioè già moderatamente avanzato (Figura 2).

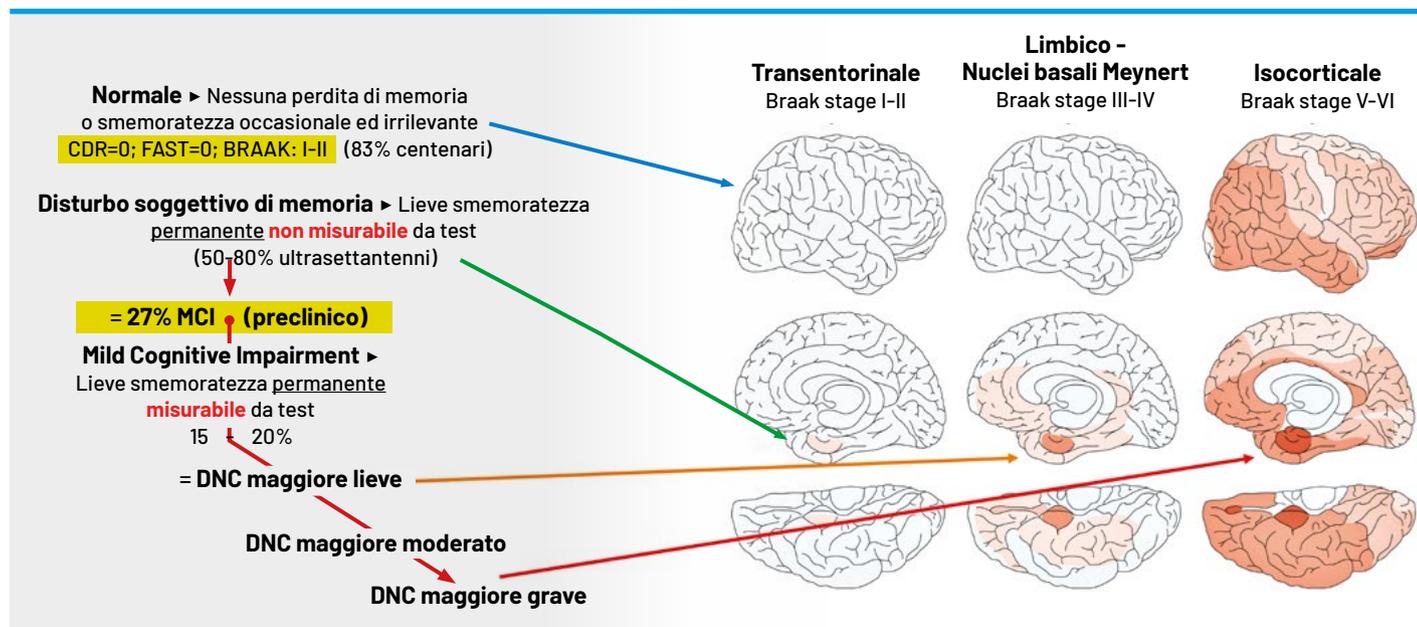
Nel condizionare la lunghezza dell'iter diagnostico di DNC, al netto del tempo che il MMG impiega per riconoscerlo ed eseguire la diagnostica di base (neuroimaging, ECG, esami di laboratorio), vi sono numerose strettoie nell'iter del paziente che rallentano la diagnosi finale di DNC-Alzh<sup>9</sup>:

1. tempi di attesa per prima visita al CDCD;
2. successivi tempi di programmazione nel CDCD della valutazione neuropsicologica di 2° livello e neuroimaging eseguito all'esterno del CDCD (PET-FDG, PET per Amiloide e/o Tau);
3. tempi di programmazione della rachicentesi in ambiente neurologico e ritiro referto; inoltre, la rachicentesi non è scevra di effetti collaterali (cefalea) e richiede al paziente un giorno di riposo dopo la sua esecuzione.

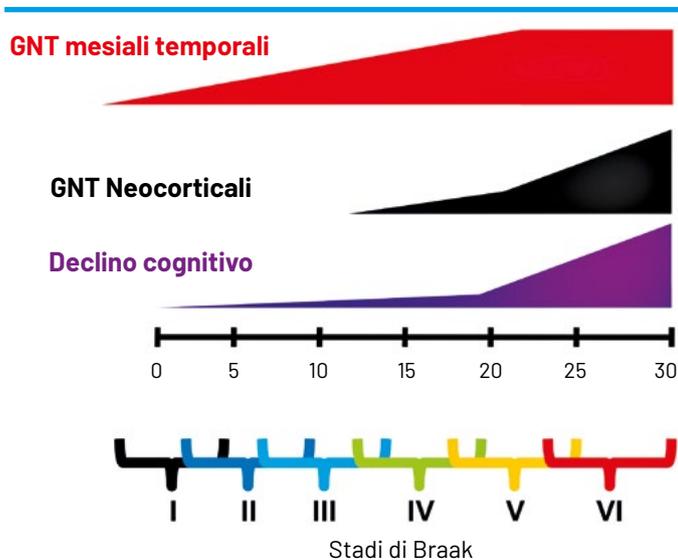
Oltre alla tempistica, si devono considerare gli elevati costi per il SSN della PET-Amiloide ulteriormente aumentati per la PET-Tau. È disponibile una app (Shiny App) che calcola il rapporto costo-efficacia della p-tau217 rispetto agli altri metodi diagnostici ([https://bbrc-lab.shinyapps.io/Cost-effectiveness\\_analysis\\_plasma\\_p-Tau217](https://bbrc-lab.shinyapps.io/Cost-effectiveness_analysis_plasma_p-Tau217)).

L'aumento dei livelli di Tau e β amiloide avviene molto precocemente nel decorso del DNC-Alzh e precede di 10-15 anni la comparsa di declino cognitivo (Figura 2). È evidente che la possibilità di dosare i livelli di queste proteine direttamente nel plasma renderebbe il percorso diagnostico molto più veloce e meno problematico rispetto alla rachicentesi<sup>10</sup>.

L'introduzione nella pratica clinica di immunodosaggi plasmatici di Tau e β amiloide, può migliorare l'accessibilità a questi essenziali biomarker non solo in ambito specialistico ma anche nelle



**Figura 1 - Rapporti tra Disturbi Neurocognitivi minori (MCI) e maggiori e la stadiazione di Braak<sup>5</sup>. CDR: Clinical Dementia Rating Scale; FAST: Functional Assessment Staging Test; Braak: stadi istopatologici.**



**Figura 2 - Rapporto temporale tra deposito di grovigli neurofibrillari mesiali temporali, stadiazione istopatologica di Braak<sup>5</sup> e stato cognitivo nel Disturbo Neurocognitivo Maggiore - Alzheimer.**  
**GNT: grovigli neurofibrillari intracitoplasmatici di Tau**

cure primarie (Figura 3). Attualmente il biomarker più studiato, sia nelle cure primarie che nella specialistica, è la proteina tau 217 fosforilata (p-tau217) ed uno dei sistemi più usati è il Lumipulse, sistema di immunodosaggio completamente automatizzato<sup>7,8</sup>. L'automatizzazione dei sistemi di immunodosaggio è una caratteristica essenziale per garantire la riproducibilità dei risultati e quindi facilitare l'adozione internazionale del dosaggio del biomarker. Sono disponibili in commercio anche altri test per l'immunodosaggio plasmatico della p-tau217, come il test Precivity di C2N Diagnostics. I risultati sono particolarmente promettenti anche nelle cure primarie dove è stato verificato che l'accuratezza diagnostica della p-tau217 plasmatica è uguale nei diversi gruppi demografici, indipendentemente dalla comorbidità e dal grado di declino cognitivo, ad eccezione di una lieve minore accuratezza negli individui più anziani<sup>7,8</sup>.

Il dosaggio plasmatico ambulatoriale della p-tau217 è già disponibile in molti paesi: in Italia ne è prevista l'immissione nella pratica clinica ambulatoriale tra il 2026 ed il 2027 per cui a breve si concretizzerà la capacità di individuare con precisione i pazienti con DNC-Alzh già nell'ambulatorio del MMG.

## INTELLIGENZA ARTIFICIALE E MEDICINA DI PRECISIONE

Oltre al dosaggio plasmatico della p-tau217, anche l'intelligenza

artificiale (IA) si sta rapidamente affermando come strumento innovativo per supportare la diagnosi precoce del DNC-Alzh. Recenti ricerche internazionali hanno dimostrato l'efficacia di algoritmi di machine learning e tecniche di pattern mining nell'identificare precocemente pattern cognitivi, funzionali e clinici suggestivi di deterioramento neurocognitivo, ben prima dell'evidenza sindromica conclamata (CHEBA UNSW). In particolare, l'integrazione tra **biomarcatori ematici automatizzati, test psicometrici digitali e analisi predittive multivariate** permette di costruire modelli computazionali in grado di stratificare il rischio cognitivo individuale.

Questi strumenti possono generare un punteggio predittivo che orienta il MMG nella decisione di approfondire il quadro clinico o avviare un iter specialistico. Tali approcci sono già in fase di validazione su **coorti di pazienti reali** in ambito sia primario che secondario.

Nel contesto italiano, la recente istituzione in SIMG del **gruppo di lavoro sull'intelligenza artificiale in medicina generale** (<https://www.simg.it/position-statement-societario-sullintelligenza-artificiale-in-medicina-generale>) rappresenta un passo importante verso l'adozione controllata e validata di queste tecnologie. L'obiettivo è duplice: da un lato offrire supporto decisionale clinico (clinical decision support system, CDSS) per migliorare l'appropriatezza diagnostica, dall'altro facilitare l'identificazione precoce dei soggetti a rischio in contesti territoriali, con un approccio coerente con i principi della **medicina di precisione**.

In futuro, è prevedibile che **l'IA diventi parte integrante dei percorsi diagnostici per il DNC-Alzh**, contribuendo a colmare il gap temporale tra i primi segnali soggettivi e la diagnosi clinica e consentendo una gestione proattiva del paziente cognitivamente fragile già a livello ambulatoriale.

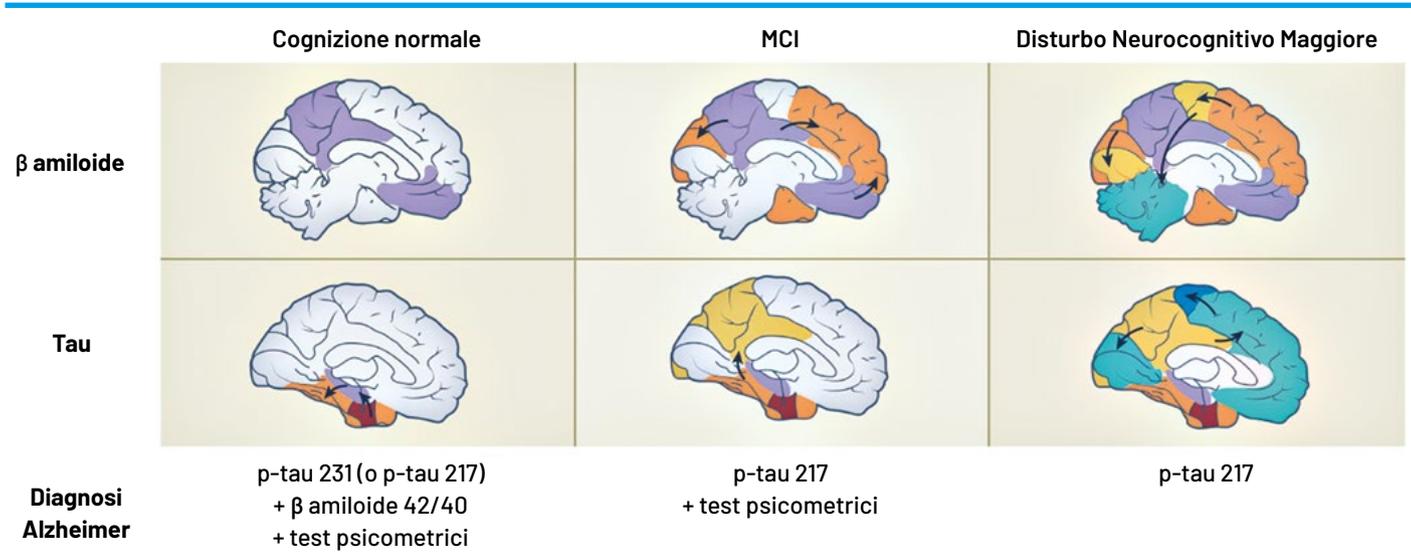
Come indicato dal Manuale Diagnostico Statistico dei Disturbi Mentali 5 (DSM-5), si deve tenere presente che la diagnosi di DNC è primariamente clinica quindi il colloquio clinico è fondamentale per definire la presenza di un DNC mentre tutta la diagnostica strumentale e di laboratorio serve per la diagnosi differenziale ed eziologica. È importante infatti che il MMG possa dettagliare la sfuggente sintomatologia di esordio dei DNC e la valutazione psicometrica con GPCog in un quadro clinico già orientato prima di inviare il paziente alla complessa filiera diagnostica specialistica che non sempre ha la possibilità di operare in équipe (neurologi, geriatri, psichiatri, psicologi, neuropsicologi, radiologi e neuroradiologi). Questo obiettivo è realizzabile a breve grazie ad algoritmi già disponibili.

## CONCLUSIONI

La medicina di precisione nella diagnosi ambulatoriale di DNC-Alzh è un elemento clinico ed etico nodale in quanto al momento non sono disponibili terapie disease-modifying e l'eventuale introduzione di anticorpi monoclonali non cambierà questa situazione.

**Tabella 2 - Quadro comparativo dei biomarker per la diagnosi di DNC Maggiore-Alzheimer**

Metodo Diagnostico	Invasività	Tempistica	Accessibilità	Controindicazioni	Effetti Collaterali
Pet RM Amiloide/Tau	media	> 1 mese	limitata	molteplici	allergia mdc
Rachicentesi	alta	> 1 mese	specialistica	limitate	cefalea
p-tau217 plasmatico	bassa	< 1 mese	ambulatoriale	assenti	assenti



**Figura 3 - Profilo dei biomarker plasmatici Tau e β amiloide nel percorso diagnostico del DNC-Alzh<sup>10</sup>**

Tuttavia, l'eventuale commercializzazione di anticorpi monoclonali per il DNC-Alzh aumenterà la pressione dei pazienti sul loro MMG. È prevedibile che la semplicità dell'esame induca molti pazienti con metamemoria normale, in particolare i familiari di pazienti con DNC-Alzh, a richiedere al MMG di prescrivere il dosaggio plasmatico del biomarker. Il MMG deve sapere che la diagnosi biologica, cioè la positività dei biomarker in pazienti con metamemoria normale, non è indicatore di sicura evoluzione in DNC-Alzh conclamato. Come di recente sottolineato dall'Alzheimer's Association Workgroup, la diagnosi biologica del DNC-Alzh è intesa a supportare, non a sostituire, la diagnosi sindromica di DNC-Alzh (<https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/alz.13859>) che continuerà a basarsi su case finding e valutazione multidimensionale dei pazienti comprensiva di test psicometrici e scale funzionali ([www.demenzemedicinagenerale.net](http://www.demenzemedicinagenerale.net)).

Il MMG, in quanto primo presidio di intercettazione del DNC, potrà utilizzare il dosaggio plasmatico in modo clinicamente appropriato, riservandolo a pazienti sintomatici secondo criteri condivisi, evitando utilizzi impropri in soggetti con metamemoria intatta. Il dosaggio plasmatico di p-tau217 rappresenta una promettente innovazione nella diagnosi precoce del DNC-Alzh, in grado di superare le attuali criticità del percorso diagnostico.

La sua accessibilità in medicina generale potrebbe abbreviare i tempi diagnostici, ridurre i costi e migliorare l'appropriatezza dei percorsi di cura. Sarà fondamentale accompagnarne l'introduzione con linee guida chiare, formazione dei MMG e ricerca applicata in contesti reali.

### Bibliografia

1. Pirani A, et al. Il GPCog nel case-finding del deterioramento cognitivo in Medicina Generale: esperienze nella pratica ambulatoriale. *Rivista SIMG* 2017;24:20-4.
2. Beker N, et al. Longitudinal Maintenance of Cognitive Health in Centenarians in the 100-plus Study. *JAMA Netw Open* 2020;3:e200094.
3. Slot RER, et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement* 2019;15:465-76.
4. Flicker C, et al. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991;41:1006-9.
5. Braak H, et al. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011;70:960-9.
6. Therriault J, et al. Biomarker modeling of Alzheimer's disease using PET-based Braak staging. *Nat Aging* 2022;2:526-35.
7. Palmqvist S, et al. Blood biomarkers to detect Alzheimer disease in primary care and secondary care. *JAMA* 2024,15;332:1245-57.
8. Palmqvist S, et al. Plasma phospho-tau217 for Alzheimer's disease diagnosis in primary and secondary care using a fully automated platform. *Nat Med* 2025 Epub ahead of print.
9. Canevelli, M. et al. A national survey of centers for cognitive disorders and dementias in Italy. *J Alzheimers Dis* 2021;83:1849-57.
10. Hansson O, et al. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials. *Nat Aging* 2023;3:506-19.