

G. Logroscino

Capire le cause delle malattie neurodegenerative: il ruolo dell'epidemiologia

Riassunto La malattia di Alzheimer (AD), il morbo di Parkinson (PD), e la sclerosi laterale amiotrofica (ALS) sono le tre patologie degenerative del sistema nervoso centrale (SNC) a più alta incidenza. I fenotipi clinici non sono nettamente demarcati sia all'esordio, ma soprattutto durante il decorso di malattia. Infatti in ognuna delle suddette patologie sono presenti spesso sintomi o segni clinici che sono comuni e caratteristici nelle altre due. Negli ultimi 20–25 anni gli studi epidemiologici hanno dato un contributo sostanziale ad avanzare la conoscenza di queste patologie, soprattutto PD e AD e solo molto più recentemente anche ALS. Gli studi epidemiologici delle malattie neurodegenerative sono complicati dalla difficile definizione dell'outcome, da un intervallo esposizione-outcome estremamente lungo e comunque non definito, dalla presenza di comorbidità e dal ruolo non chiaro dell'aging fisiologico sul sistema nervoso. Infine, il ruolo dei vari fattori di rischio può non essere dello stesso tipo nei vari gruppi di età ma può avere anche avere effetti opposti in diversi periodi della vita. Un esempio ci viene dal ruolo variabile dell'APO-E sul rischio di AD a seconda dell'età del gruppo di popolazione considerato. Simili problematiche sono presenti anche per fattori di rischio ambientali ma a tutt'oggi sono ancora largamente inesplorate.

G. Logroscino (✉)
HSPH Harvard University
Boston, Massachusetts, USA
e-mail: glogrosc@hsph.harvard.edu

La malattia di Alzheimer (AD), il morbo di Parkinson (PD), e la sclerosi laterale amiotrofica (ALS) sono le tre patologie degenerative del sistema nervoso centrale (SNC) a più alta incidenza. I quadri clinici e neuropatologici sono in genere descritti come chiaramente differenti: AD è caratterizzata da un quadro di demenza progressiva con localizzazione neuropatologica neocorticale; PD è un disordine delle funzioni motorie con coinvolgimento neuropatologico dei gangli basali e del neostriato; ALS si manifesta con debolezza e successiva atrofia a carico di vari segmenti muscolari e lesioni a carico del primo e del secondo neurone di moto nel tronco cerebrale e nel midollo spinale.

Variabilità fenotipica e *cluster* spazio-temporali

Nella realtà i fenotipi clinici non sono nettamente demarcati all'esordio, ma soprattutto durante il decorso di malattia. Infatti, in ognuna delle suddette patologie sono presenti spesso sintomi o segni clinici che sono comuni e caratteristici nelle altre due: segni di parkinsonismo sono presenti nella AD e segni di declino cognitivo o demenza sono presenti in circa il 50% dei quadri di PD. Nella ALS possono essere presenti sia segni di declino cognitivo (in circa il 50% dei soggetti) sia vera e propria demenza (5–10%) con coinvolgimento prevalente dei lobi frontale e temporale. Mancano, in effetti, dati sul coinvolgimento del primo e secondo neurone di moto nell'AD e nel PD. Comunque, in uno dei *cluster* più interessanti nella storia della medicina descritti ad opera di Kurland e Mulder nel 1953 sull'isola di Guam, ed in due altre località del Pacifico (la penisola di Kiji in Giappone e la regione costiera della Guinea Occidentale), nella popolazione di origine malese dei Chamorro, è stato descritto un quadro neurodegenerativo in cui convergono nella medesima sindrome nello stesso soggetto o nella stessa famiglia in casi clinici diversi, quadri di parkinsonismo,

demenza e malattia del motoneurone [1]. Quindi, malgrado molte differenze, queste forme cliniche presentano una serie di quadri intermedi e di segni e sintomi comuni sia quando presenti come sporadiche sia in *cluster* nel tempo, nello spazio o in aggregati familiari. Altre tre caratteristiche da sottolineare perché presenti in tutte le patologie neurodegenerative sono le seguenti [2]: i. iniziano in genere dopo i 50 anni e la loro incidenza aumenta con l'aumentare dell'età. In tutte e tre è stato chiaramente dimostrato un profilo *age-dependent* con picco in età diverse; ii. una quota in genere tra il 5 e il 10% è attribuibile a casi familiari o genetici e la grossa maggioranza dei casi (in genere più del 90%) è da attribuire a casi non familiari o sporadici. La quota di casi sporadici cresce se prendiamo in considerazione come fonte dei dati studi di popolazione invece di studi clinici da centri terziari. Per le malattie neurodegenerative vale l'ipotesi che è stata largamente usata per le altre malattie croniche o malattie complesse, quali il cancro o le malattie cardio-vascolari della malattia comune/variante comune [3]. Polimorfismi ad alta prevalenza sono responsabili di modesti cambi di rischio nella popolazione generale, ma da soli non sono in grado di produrre malattia; iii. la neuropatologia è caratterizzata dalla deposizione e aggregazione di proteine specifiche che determinano la morte neuronale.

Studi prospettici di popolazione

Negli ultimi 20–25 anni gli studi epidemiologici hanno dato un contributo sostanziale ad avanzare la conoscenza di queste patologie, soprattutto PD e AD e solo molto più recentemente anche ALS. Il contributo più sostanziale per le prime due (patologie ad alta prevalenza ed incidenza) è venuto da diversi studi di popolazione prospettici che hanno arruolato soggetti o in età avanzata, in genere dopo i 65 anni (*Rotterdam Study*, *Northern Manhattan Study on Aging*, *Kungsholmen Project*, *Cardiovascular Health Study*, *Baltimore Longitudinal Study on Aging*, *Canadian Study on Health and Aging*, *East Boston Study*, *ILSA*, *Atherosclerosis Risk in Communities* ed altri) o più raramente in età adulta media (*Honolulu-Asia Aging Study*, *Kuopio*, *Framingham*). La ALS è stata invece studiata soprattutto con la metodica dei registri di popolazione in Italia, Irlanda, Scozia e Inghilterra. Usando un approccio di popolazione il dato più rilevante è sicuramente il fatto che tutte e tre queste patologie tendono ad aumentare con l'età. I cambi demografici della popolazione generale hanno determinato un incremento sostanziale dell'aspettativa di vita con un aumento di vita di circa un anno per quattro anni di vita vissuta [4]. Da un punto di vista patogenetico, sebbene aumentino di frequenza con l'età, non sono però un diretto risultato dell'invecchiamento ma probabilmente derivano dall'accumularsi di fattori di rischio diversi nel tempo o da un'interazione tra fattori di rischio specifici e i processi d'invecchiamento.

L'*aging* da solo non è in grado di determinare alcuna malattia, incluse quelle del SNC, come confermato dalla presenza di una larga percentuale di soggetti che non manifestano demenza o altra patologia del SNC anche dopo i cento anni.

Cause e disegno di studio

Quindi bisogna cercare i fattori di rischio di queste patologie con approccio simile a quello di altre patologie in altri gruppi di età. Il disegno per gli studi analitici in patologie del SNC ad alta frequenza dopo i 65 anni è comunque molto più complicato. Per esempio, la definizione dell'*outcome*, che rimane basata su parametri clinici per l'assenza di *biomarker* e di esami diagnostici specifici è ulteriormente complessa per le seguenti ragioni: i. quadri intermedi tra una patologia e l'altra del SNC e poco definiti hanno un'alta prevalenza; ii. molte patologie extraneurologiche, in particolare quelle del sistema osseo/muscolare e metaboliche possono mimare o confondersi con le patologie del SNC; iii. in uno stesso caso è presente più di una patologia (*comorbidity*); iv. non è chiaro il quadro dell'invecchiamento normale o fisiologico nella presentazione dei quadri clinici delle singole patologie. Molte di queste patologie cosegregano nello stesso caso o in gruppi di individui perché hanno in comune fattori di rischio come l'età, ma anche diverse vie causali in comune come lo stress ossidativo e l'infiammazione.

Un'altra possibile difficoltà nel condurre gli studi epidemiologici su queste patologie deriva dalla presenza di una finestra temporale (*time window*) tra le possibili cause (esposizione) e la comparsa delle patologie d'interesse (*outcome*) estremamente lunga. Il periodo d'induzione può, in effetti, prolungarsi dalla prima infanzia o addirittura dal periodo in utero fino agli ultimi anni della vecchiaia prima dell'esordio delle patologie [5]. Quindi, l'intervallo temporale esplorabile è di 60–70 anni o anche più. Il ruolo dei vari fattori di rischio può non essere dello stesso tipo nei vari gruppi di età, ma può avere anche effetti opposti in diversi periodi della vita. In questo senso un esempio può essere l'ipertensione arteriosa in età adulta media che, soprattutto se non trattata, è un fattore di rischio importante sia per il declino cognitivo sia per demenza per AD durante l'età avanzata. È probabile viceversa che, in età molto avanzata, sia la pressione bassa ad essere un fattore di rischio per demenza e declino cognitivo. La spiegazione biologica è che un adeguato livello pressorio è importante per mantenere un flusso di sangue sufficiente ad età caratterizzate da processi aterosclerotici rilevanti per l'emodinamica del circolo cerebrale [6]. Analogamente, l'effetto dei genotipi dell'Apolipoproteina E (APO-E) è diverso a seconda delle età considerate. La presenza di uno o due $\epsilon 4$ alleli si traduce in un incremento del rischio di AD soprattutto nel range di età tra i 60 e i 70 anni. In età più avanzate il rischio dovuto a questi genotipi tende a diminuire e a divenire inferiore ad uno oltre i 90 anni, per-

Logroscino: Capire le cause delle malattie neurodegenerative: il ruolo dell'epidemiologia

chè il gruppo di riferimento senza allele $\epsilon 4$ continua ad accumulare nuovi casi di AD mentre i gruppi con uno o due alleli $\epsilon 4$ saranno quasi completamente privi oramai di individui suscettibili alla malattia [7]. Dati dal *Cache County Study*, uno studio di popolazione in Utah, in una regione caratterizzata dalla più lunga aspettativa di vita negli Stati Uniti, dimostrano chiaramente che l'incidenza di AD scende dopo i 97 anni e questo potrebbe riflettere il fatto che ad età estreme le persone suscettibili alla malattia sono già malate [8]. L'eterogeneità dell'effetto di fattori genetici in gruppi di età differenti è un dato molto importante da tenere presente soprattutto se questi fattori come l'APO-E hanno anche un effetto selettivo sulla sopravvivenza. Simili problematiche sono presenti anche per fattori di rischio ambientali ma a tutt'oggi sono ancora largamente inesplorate.

Bibliografia

1. Plato CC, Garruto RM, Galasko D et al (2003) Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: changing incidence rates during the past 60 years. *American Journal of Epidemiology* 157:149–157
2. Mayeux R (2003) Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci* 26:81–104
3. Bertram L, Tanzi RE (2005) The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 115(6):1449–1457
4. Hofman A, De Jong PT, Van Duijn CM, Breteler MM (2006) Epidemiology of neurological diseases in elderly people: what did we learn from the Rotterdam Study? *Lancet Neurol* 5(6):545–555
5. Logroscino G (2005) The role of early life environmental risk factors in Parkinson disease: what is the evidence? *Environ Health Perspect* 113(9):1234–1238
6. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ (2003) Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology* 61(12):1667–1672
7. Khachaturian AS, Corcoran CD, Mayer LS, Zandi PP, Breitner JC (2004) Apolipoprotein E epsilon4 count affects age at onset of Alzheimer disease, but not lifetime susceptibility: The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 61(5):518–524
8. Miech RA, Breitner JC, Zandi PP, Khachaturian AS, Anthony JC, Mayer L (2002) Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: The Cache County study. *Neurology* 58(2):209–218