

Raccomandazioni italiane di consenso per l'utilizzo dei biomarcatori in pazienti con deterioramento cognitivo lieve: Presentazione del Documento

Marcello Ciaccio^{1,2} rappresentante SIBioC nel Gruppo di Consenso, già Presidente SIBioC

¹Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata, Istituto di Biochimica Clinica, Medicina Molecolare Clinica e Medicina di Laboratorio, Università degli Studi di Palermo

²Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Ospedale Universitario P. Giaccone, Palermo

PRESENTAZIONE

La demenza è una malattia cronico-degenerativa, caratterizzata da un progressivo deterioramento cognitivo irreversibile dovuto alla compromissione di numerose funzioni, quali la memoria ed il linguaggio, associata all'alterazione della personalità e del comportamento. Pertanto, nelle fasi avanzate della malattia, si ha la totale perdita di capacità e di autonomia del soggetto nello svolgimento delle normali attività di vita quotidiana. Da un punto di vista epidemiologico, la demenza rappresenta, oggi, una malattia con un'elevata incidenza nella popolazione ultrasessantacinquenne. È stata, infatti, definita dal Rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e dell'Alzheimer's Disease International del 2016 (1) una priorità mondiale di salute pubblica, rappresentando la quarta causa di morte in questa fascia di età nei Paesi Occidentali. Il principale fattore di rischio per la demenza è l'invecchiamento, con oltre il 90% delle demenze che si presentano dopo i 65 anni. Pertanto, l'incremento dell'età media della popolazione generale è associato ad un costante incremento dell'incidenza di malattie cronico-degenerative, di cui la demenza rappresenta una delle forme più gravi ed invalidanti. La demenza, infatti, ha un importante impatto socio-economico, richiedendo una qualificata rete integrata di servizi sanitari e socio-assistenziali, nonché un'assistenza continua da parte dei familiari. In Italia, il costo medio annuo per assistere i soggetti affetti da demenza è stato stimato pari a 70 587 euro pro-capite, comprensivo dei costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale, di quelli che ricadono direttamente sulle famiglie e dei costi indiretti (gli oneri di assistenza che pesano sui "caregiver").

Esistono diverse forme di demenza che, sulla base dell'eziopatogenesi, possono essere classificate in primarie, o degenerative, e secondarie. La malattia di Alzheimer (AD, Alzheimer's Disease), che fa parte delle forme primarie, rappresenta la causa più frequente di demenza. Da un punto di vista clinico, l'AD è caratterizzata da tre fasi, iniziale, intermedia e terminale, la cui durata varia da persona a persona. Inoltre, in aggiunta a questi tre stadi principali, si distinguono uno stadio preclinico e uno prodromico. Quest'ultimo, definito Mild Cognitive Impairment (MCI), è caratterizzato da un reversibile lieve declino cognitivo, in uno o più domini, rispetto ad un precedente livello di prestazioni, tale da non compromettere le normali attività della vita quotidiana del paziente. Evidenze scientifiche indicano che i soggetti con MCI presentano un rischio 5 volte superiore di sviluppare AD rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, la MCI non è una condizione clinica esclusivamente evolutiva a demenza e studi di popolazione hanno riportato tassi di reversione ad una condizione di normalità cognitiva intorno a 1/3 dei casi. Pertanto, l'identificazione precoce dei pazienti con MCI è fondamentale per l'inizio tempestivo di percorsi di cura mirati a bloccare o, comunque rallentare, l'evoluzione a demenza.

La diagnosi di demenza si basa sull'integrazione dei risultati di diverse indagini sia cliniche che di laboratorio. Recentemente, è stata riconosciuta l'importanza della valutazione dei biomarcatori come utile strumento diagnostico per supportare sia una corretta diagnosi differenziale tra le varie forme di demenza sia l'identificazione precoce della malattia. Infatti, i nuovi criteri diagnostici per AD proposti dal National Institute on Aging e Alzheimer's Association (NIA-AA) (2) si basano sull'integrazione di dati clinici con la ricerca di biomarcatori, definibili come parametri fisiologici, biochimici o anatomici misurabili *in vivo* in grado di riflettere specifiche caratteristiche legate al processo fisiopatologico che determina la malattia. Nonostante l'importanza dei biomarcatori sia riconosciuta a livello

Corrispondenza a: Marcello Ciaccio, Via del Vespro 129, 90127 Palermo, Tel 09123865701, E-mail marcello.ciaccio@unipa.it

Ricevuto: 03.04.2020

Accettato: 08.04.2020

Pubblicato on-line: 18.05.2020

DOI: 10.19186/BC_2020.039

internazionale, manca un algoritmo diagnostico che possa guidare nella pratica i clinici al loro corretto utilizzo. Pertanto, la SIBioC ha ritenuto opportuno redigere un documento multi-societario, basato su robuste evidenze di letteratura, per supportare l'utilizzo razionale e uniformato dei biomarcatori di demenza nella pratica clinica. Il presente documento di consenso, stilato da cinque Società Scientifiche italiane, sia di Medicina Clinica (Associazione Italiana di Medicina Nucleare-AMN, Associazione Italiana di Neuroradiologia-AINR, Associazione Italiana di Psicogeriatría-AIP, Federazione Alzheimer Italia, Società Italiana di Neurologia per lo studio delle demenze-SINdem) che di Medicina di Laboratorio (SIBioC), ha, quindi, l'obiettivo di rendere disponibile ai clinici uno strumento di consultazione nella routine clinica per l'impiego appropriato dei biomarcatori. Il documento è stato pubblicato su *European Journal of Neurology* (EJN 2020;27:475-83); viene qui proposta la traduzione italiana del documento per assicurarne la più ampia diffusione all'interno della comunità scientifica italiana di Medicina di Laboratorio.

BIBLIOGRAFIA

1. World Alzheimer Report 2016 <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2016> (ultimo accesso: aprile 2020)
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. 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. *Alzheimer's Dement* 2011;7:270-9.

Raccomandazioni italiane di consenso per una diagnosi eziologica basata sui biomarcatori in pazienti con deterioramento cognitivo lieve

M. Boccardi^{1,2}, V. Nicolosi¹, C. Festari^{1,3}, A. Bianchetti^{4,5}, S. Cappa^{1,6,7}, D. Chiasserini^{8,9}, A. Falini^{10,11,12}, U.P. Guerra^{13,14}, F. Nobili^{14,15,16}, A. Padovani^{17,17}, G. Sancesario^{9,18}, S. Morbelli^{15,16}, L. Parnetti¹⁹, P. Tiraboschi²⁰, C. Muscio²⁰, D. Perani^{10,11}, F.B. Pizzini²¹, A. Beltramello^{21,22}, G. Salvini Porro²³, M. Ciaccio^{9,24}, O. Schillaci^{25,26}, M. Trabucchi^{15,25}, F. Tagliavini²⁰, G.B. Frisoni^{1,2}

¹IRCCS Istituto Centro S.Giovanni di Dio-Fatebenefratelli, Brescia, Italy;

²University of Geneva, Geneva, Switzerland;

³University of Brescia, Brescia;

⁴Istituto Clinico S. Anna, Brescia;

⁵Italian Psychogeriatric Association (AIP), Brescia;

⁶University Institute of Higher Studies, Pavia;

⁷Italian Society of Neurology for the Study of the Dementias (SINdem), Milan;

⁸University of Perugia, Perugia;

⁹Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology – Laboratory Medicine (SIBioC), Rimini;

¹⁰IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan;

¹¹Vita-Salute San Raffaele University, Milan;

¹²Italian Association of Neuroradiology (AINR), Milan;

¹³Poliambulanza Foundation Brescia;

¹⁴Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN), Bari;

¹⁵University of Genoa, Genoa;

¹⁶IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova;

¹⁷Brescia University Hospital, Brescia;

¹⁸IRCCS Santa Lucia Foundation, Neuroimmunology Unit Via Ardeatina 354, Rome;

¹⁹Ospedale S. Maria della Misericordia University of Perugia, Perugia;

²⁰IRCCS 'Carlo Besta', Milan;

²¹Verona University Hospital, Verona;

²²IRCCS 'Sacro Cuore-Don Calabria', Negrar, Verona;

²³Federazione Alzheimer Italia, Milan;

²⁴University of Palermo, Palermo;

²⁵University Tor Vergata, Rome;

²⁶IRCCS-Neuromed, Pozzilli, Italy

Traduzione a cura di Diletta Onorato

Università degli Studi di Verona

Questo articolo è la traduzione di "Italian consensus recommendations for a biomarker-based aetiological diagnosis in mild cognitive impairment patients" Eur J Neurol 2020;27:475-83 con l'autorizzazione dell'Editore. L'articolo originale è disponibile come materiale supplementare (1S). European Journal of Neurology non è responsabile della accuratezza della traduzione. In caso di citazione, riferirsi alla pubblicazione originale.

Ricevuto: 03.04.2020

Accettato: 08.04.2020

Publicato on-line: 18.05.2020

DOI: 10.19186/BC_2020.039

ABSTRACT

Italian consensus recommendations for a biomarker-based aetiological diagnosis in mild cognitive impairment patients.

Background and purpose: Biomarkers support the aetiological diagnosis of neurocognitive disorders *in vivo*. Incomplete evidence is available to drive clinical decisions; available diagnostic algorithms are generic and not very helpful in clinical practice. The aim was to develop a biomarker-based diagnostic algorithm for mild cognitive impairment patients, leveraging on knowledge from recognized national experts.

Methods: With a Delphi procedure, experienced clinicians making variable use of biomarkers in clinical practice and representing five Italian scientific societies (neurology – Società Italiana di Neurologia per le Demenze; neuroradiology – Associazione Italiana di Neuroradiologia; biochemistry – Società Italiana di Biochimica Clinica; psychogeriatrics – Associazione Italiana di Psicogeriatrics; nuclear medicine – Associazione Italiana di Medicina Nucleare) defined the theoretical framework, relevant literature, the diagnostic issues to be addressed and the diagnostic algorithm. An N–1 majority defined consensus achievement.

Results: The panellists chose the 2011 National Institute on Aging and Alzheimer's Association diagnostic criteria as the reference theoretical framework and defined the algorithm in seven Delphi rounds. The algorithm includes baseline clinical and cognitive assessment, blood examination, and magnetic resonance imaging with exclusionary and inclusionary roles; dopamine transporter single-photon emission computed tomography (if no/unclear parkinsonism) or metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphy for suspected dementia with Lewy bodies with clear parkinsonism [round VII, votes (yes-no-abstained):3-1-1]; 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for suspected frontotemporal lobar degeneration and low diagnostic confidence of Alzheimer's disease (round VII, 4-0-1); cerebrospinal fluid for suspected Alzheimer's disease (round IV, 4-1-0); and amyloid positron emission tomography if cerebrospinal fluid was not possible/accepted (round V, 4-1-0) or inconclusive (round VI, 5-0-0).

Conclusions: These consensus recommendations can guide clinicians in the biomarker-based aetiological diagnosis of mild cognitive impairment, whilst guidelines cannot be defined with evidence-to-decision procedures due to incomplete evidence.

INTRODUZIONE

I biomarcatori supportano la diagnosi eziologica della malattia di Alzheimer (AD) e di altri disturbi neurocognitivi che sono inseriti nella diagnosi differenziale di AD, anche in uno stadio clinico prodromico di deterioramento cognitivo lieve (MCI). Il loro impiego può migliorare la diagnosi del crescente numero di pazienti con MCI che si presentano nei centri specializzati dei disturbi della memoria. Un'accurata diagnosi precoce permette di affrontare la malattia, prima che si sviluppi la disabilità, con trattamenti già disponibili o sperimentali, cambiamenti di stile di vita o strategie logistiche. È prevedibile che un intervento precoce possa avere un maggiore impatto clinico, aumenti la durata della vita attiva ed indipendente, ne migliori la qualità e diminuisca il carico sociale e i costi della malattia. La diagnosi di MCI pertanto merita sforzi mirati per un adeguato utilizzo dei biomarcatori nelle procedure diagnostiche cliniche (1).

Tuttavia, la validazione di questi biomarcatori è ancora in corso, e le evidenze del loro valore diagnostico comparativo e combinato, che sono richieste per definire un algoritmo diagnostico, sono tutt'ora incomplete (1). Le istruzioni per il loro impiego sono incluse nei criteri di consenso specifici per l'uso appropriato dei singoli biomarcatori o nei criteri diagnostici di ricerca specifici di malattia (2S-Sezione 1). Per quanto a noi noto, non è disponibile un algoritmo clinico diagnostico globale fondato sull'utilizzo di biomarcatori multipli per MCI (1). I biomarcatori sono pertanto usati in modo diverso nei

diversi centri, a seconda dell'esperienza dei clinici o di contingenze logistiche (vicinanza del laboratorio, liste d'attesa, accettabilità percepita) (2, 3).

Con questo lavoro, si è cercato un consenso intersocietario su un algoritmo diagnostico, basato sui biomarcatori per la diagnosi eziologica di deterioramento neurocognitivo in pazienti con MCI, in modo da aiutare gli esperti di demenza nei centri italiani che si occupano specificamente del problema.

METODI

Da Giugno 2017 ad Ottobre 2018 è stata condotta una procedura di consenso Delphi che ha coinvolto le 5 società scientifiche italiane pertinenti. Ognuna ha partecipato con un singolo voto, nominando uno o più delegati ufficiali con specifiche competenze (2S-Tabella 1): medicina nucleare [Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN)] (UPG, FN), neuroradiologia [Associazione Italiana di Neuroradiologia (AINR)] (AF), psicogeriatrics [Associazione Italiana di Psicogeriatrics (AIP)] (AB), medicina di laboratorio [Società Italiana di Biochimica Clinica (SIBioC)] (GS, MC) e neurologia [Società Italiana di Neurologia per le Demenze (SINdem)] (SC, AP).

I facilitatori di Delphi avevano tutti esperienza sui biomarcatori per AD. I membri del gruppo di esperti hanno concordato sul quadro teorico di riferimento [criteri diagnostici del 2011 dell'Istituto Nazionale dell'Invecchiamento e Associazione dell'Alzheimer (NIA-AA) (4)], sull'ambito di applicazione [diagnosi (dei

pazienti allo stadio MCI)], sulle strutture (centri italiani specializzati nei disturbi della memoria); sui destinatari (esperti di demenza - di solito neurologi o geriatri), sulla selezione della letteratura e delle tematiche da trattare. È stato estrapolato un algoritmo diagnostico iniziale dalla letteratura selezionata (2S-Tabella 2), ricapitolando uguaglianze e differenze nella scelta delle indagini e nella tempistica di prescrizione delle procedure diagnostiche (2S-Figura 1). Successivamente, il metodo Delphi ha risolto le incongruenze e aggiornato l'algoritmo, integrandovi i recenti progressi scientifici sui biomarcatori. I membri del gruppo di studio hanno motivato ogni risposta e si sono potuti astenere dalla votazione sulla base delle competenze personali. Nelle sedute successive, i membri del gruppo di lavoro hanno ricevuto le statistiche e le risposte originali anonime. Si è raggiunto il consenso con la maggioranza di almeno "(N votanti) -1".

In questo lavoro non è inclusa alcuna informazione individuale che necessitava di approvazione etica.

RISULTATI

L'algoritmo diagnostico di consenso, definito in 7 sedute di Delphi (Tabella 1), consta di vari livelli di valutazione: iniziale (generale T0; dettagliato T1), con biomarcatori (T2) e di risoluzione delle ambiguità (T3) (Figura 1).

Valutazione di base generale (T0)

Durante la prima visita nel centro specializzato nei disturbi della memoria, i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione clinica generale, neurologica e cognitiva, esami biochimici ed indagini di neuroimaging strutturali (Figura 1). In Italia, i pazienti indirizzati agli specialisti sono normalmente conosciuti e seguiti dai medici di medicina generale. È comunque raccomandato di eseguire una valutazione clinica approfondita (2S-Sezione 2) per evidenziare qualsiasi causa di deterioramento cognitivo non neurodegenerativa, che non sia stata rilevata in precedenza. In aggiunta a quanto indicato nelle linee guida italiane (5)¹, gli esami di laboratorio dovrebbero valutare anche la funzionalità renale, epatica e le possibili cause infettive, se plausibili per il singolo paziente (2S-Sezione 3). Le abilità intellettive globali andrebbero valutate con la Valutazione Cognitiva Montreal (6) (2S-Sezione 4). La risonanza magnetica cerebrale (RMN) dovrebbe essere eseguita all'inizio per scopi non solo di esclusione, ma anche di inclusione (valutazione di atrofia temporale mediale o altre anomalie). La RMN dovrebbe essere prescritta dall'esperto in demenza, acquisita con un protocollo

standard (2S-Tabella 3) e valutata in centri competenti o da specialisti adeguatamente preparati. Anche in uno stadio prodromico, la RMN fornisce informazioni accurate su degenerazione, vascolarizzazione o caratteristiche tipiche di disordini meno comuni, come ad esempio la malattia di Creutzfeldt-Jacob (7) e andrebbe preferita alla tomografia computerizzata (TC) fino all'età di 85 anni (i biomarcatori radiologici di neurodegenerazione hanno minor impatto diagnostico in età più avanzata – Tabella 1, T0-D).

Valutazione di base specifica (T1)

Se i dati clinici sono coerenti con un possibile disturbo neurodegenerativo, un esame clinico più approfondito fornisce un'ipotesi eziologica diagnostica guidando la prescrizione dei biomarcatori. Oltre alle condizioni mediche (nutrizione, sonno, terapia farmacologica; 2S-Sezione 6), la valutazione cognitiva dovrebbe coprire tutte le principali aree ed essere idealmente standardizzata in tutti i centri (2S-Sezione 5). La valutazione dell'autonomia funzionale dovrebbe essere concepita per i tempi attuali (ad esempio digitale) ed evitare errori di genere (8) (2S-Sezione 6). È opportuno valutare la depressione e l'ansia con le comuni scale approvate.

Valutazione basata sui biomarcatori (T2)

Le diverse combinazioni d'informazione acquisite guidano le indagini successive (Figura 1).

Se l'ipotesi diagnostica principale è la demenza a corpi di Lewy (DLB), la TC ad emissione di fotoni singoli per trasportatore di dopamina (DaT-SPECT) può escludere AD quando il parkinsonismo è assente o poco chiaro. La scintigrafia miocardica con metaiodobenzilguanidina (¹²³I-MIBG) ha maggiore specificità diagnostica (9,10), sebbene non sia ancora rimborsata per questo scopo diagnostico. In pazienti con parkinsonismo evidente, i pattern di ipometabolismo riscontrati sia con ¹²³I-MIBG che con la tomografia ad emissione di positroni con 18F-fluorodeossiglucosio (FDG-PET), sono più informativi rispetto alla più accettata DaT-SPECT (11,12).

Se la degenerazione lobare frontotemporale (FTLD) è la principale ipotesi diagnostica, i differenti quadri di ipometabolismo frontale e temporoparietale aiutano la diagnosi differenziale con AD nella maggior parte dei casi (11, 13). Circa un terzo dei pazienti con demenza fronto-temporale (FTD) può presentare parkinsonismo, spesso associato con DaT-SPECT alterata. In questi casi, un'attenta indagine, volta ad escludere la presenza di altri sintomi/segni neurologici o disautonomici associati e il quadro di ipometabolismo alla FDG-PET,

¹Nota del traduttore. La Linea Guida Italiana "Impiego delle tecniche di imaging nelle demenze" del 2013 prescrive l'esecuzione di: emocromo, elettroliti, calcio, glucosio, TSH, vitamina B12. È invece sconsigliata la determinazione di omocisteina nonché il test genetico per apolipoproteina E; mentre la misura dell'acido folico è riservata ai pazienti con sospetto deficit nutrizionale di cereali. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1517_allegato.pdf

Tabella 1

Decisioni motivate secondo la metodologia Delphi che definiscono l'algoritmo diagnostico per la diagnosi eziologica dei disordini neurocognitivi in pazienti con deterioramento cognitivo lieve (MCI)

	Raccomandazione	Sessione Delphi n° voti (si, no, astenuti)	Motivazione
	Cornice teorica Adottare i criteri diagnostici NIA-AA del 2011 per MCI (4)	S-I, 5-0-0	Valutare i pazienti con disturbo oggettivo ed evidenza di neurodegenerazione riduce i falsi positivi. I criteri NIA-AA sono facilmente applicabili nella pratica clinica
Valutazione generale iniziale (T0)			
T0-A	Esame clinico Eseguire un'accurata valutazione clinica alla prima visita, coerentemente con il protocollo del "Queen square dementia group"	S-I, 5-0-0	La precedente valutazione e l'attenzione alle cause non degenerative di disturbo cognitivo attuate presso il medico di medicina generale non dovrebbero essere date per scontate
T0-B	Esami biochimici In aggiunta a quelli raccomandati dall'ISS (5), determinare anche urea, creatinina, transaminasi e bilirubina; considerare sifilide, Borrelia, HIV, se pertinenti	S-II, 5-0-0	Completare la valutazione per rilevare qualsiasi possibile causa di disturbo cognitivo con costi ragionevoli
T0-C	Valutazione cognitiva globale Usare il MoCA (6) o, se non è possibile, altri test che siano stati validati in Italia (esempio: MMSE, ACE-R (37, 38)	S-IV, 4-0-1	MoCA è più sensibile di MMSE nel rilevare MCI e demenza. MMSE ha poca specificità per persone con basso grado di istruzione e poca sensibilità per quelli con alto grado di istruzione (39)
	Se si deve usare MMSE, integrare la valutazione delle funzioni esecutive e della memoria (esempio: il test del disegno dell'orologio (40); il test go-no-go (41), il test tre-oggetti-tre- luoghi (42)	S-I,5-0-0	Gli esercizi di memoria del MMSE sono troppo facili per persone con un alto livello di istruzione; lo studio della funzione frontale non è sufficiente; l'esame ha un elevato "ceiling effect" (39)
T0-D	Neuroimaging strutturale Prescrivere una RMN alla prima visita e usarla sia per scopo di inclusione che esclusione	S-I, 5-0-0	Per escludere cause non degenerative di deterioramento cognitivo e per valutare la neurodegenerazione, la vascolarizzazione e le anomalie connesse con la capacità cognitiva
	Usare RMN piuttosto che TC	S-III, 5-0-0	Maggior valore informativo sulle alterazioni cerebrali potenzialmente causa di disturbo cognitivo
	Eseguire RMN sulla base di un protocollo standard minimo come riferimento (43)	S-I, 5-0-0	Permette una valutazione accurata e standardizzata tra i centri
	Se possibile, eseguire una valutazione quantitativa dell'atrofia cerebrale con RMN, tramite strumenti automatizzati appropriatamente validati	S-V, 5-0-0	Migliorare l'accuratezza e la standardizzazione della lettura.
	Valutare l'atrofia cerebrale alla RMN almeno con scale visive/qualitative validate appropriatamente	S-V, 5-0-0	In mancanza di lettura automatizzata, le scale di visione validate sono comunque più accurate rispetto alla lettura soggettiva
	TC è accettabile sopra gli 85 anni	S-II, 3-1-1	La TC è meno sensibile rispetto alla RMN. Comunque, l'informazione radiologica ha minor utilità diagnostica ad una età più avanzata
Valutazione dettagliata iniziale (T1)			
T1-A	Visita clinica dettagliata Raccogliere informazioni sulla dominanza della mano, le condizioni di vita e familiari, costipazione, urgenza minzionale o incontinenza, disturbi del sonno (vedi materiale supplementare)	S-III, 5-0-0	La valutazione iniziale è rilevante per la diagnosi eziologica. Pertanto, le condizioni dei pazienti devono essere valutate esaustivamente
	Accertare le attività strumentali con scale che superano le tipiche limitazioni culturali, come A-IADL (8, 44)	S-II, 3-0-2	L'A-IADL, anche nella versione breve, è più aggiornata (indaga l'uso indipendente degli apparecchi digitali) e meno soggetta agli errori di valutazione basati sul sesso delle IADL tradizionali

Tabella 1
Continua

T1-B	Valutare depressione ed ansia alla prima visita usando le scale accettate disponibili	S-III, 4-1-0	Condizioni psichiatriche possono essere una causa di disturbo cognitivo non degenerativo (45)
	Valutare lo stato di nutrizione con MNA (46) e MUST (47)	S-III, 5-0-0	Le carenze nutritive sono associate a disturbi cognitivi. Esiti correlati alla malnutrizione come sarcopenia, depressione, decadimento cognitivo, cadute, ritardata risposta immunitaria e aumentato rischio di infezione contribuiscono alla fragilità (48, 49)
	Valutazione cognitiva dettagliata Usare possibilmente prove omologhe a UDS-3 (50) che siano state validate in Italia, il test di memoria libera e guidata (51) e un test di abilità sociale (52)	S-VI, 4-0-1	È necessaria una valutazione standard per fornire ai pazienti informazioni ampiamente fruibili e per facilitare i clinici. L'UDS-3 supera le limitazioni delle valutazioni standard precedenti (CERAD) (53), soprattutto la limitata sensibilità nei pazienti con MCI (54), ed è pertanto più adeguato per il nostro scopo
Valutazione dei biomarcatori (T2)			
T2-A	DLB come ipotesi diagnostica primaria Se il paziente presenta chiari segni di parkinsonismo, prescrivere ¹²³ I-MIBG scintigrafia miocardica come esame di prima scelta o FDG-PET come seconda scelta.	S-VII, 3-1-1	Sebbene non universalmente accettato, ¹²³ I-MIBG è più informativo e specifico di altri esami (9)
	Se il parkinsonismo non è chiaro prescrivere ¹²³ I-MIBG scintigrafia miocardica o DaT-SPECT	S-VII, 3-1-1	¹²³ I-MIBG è più specifico di DaT-SPECT (9). La sensibilità di DaT-SPECT è comunque alta, e sono disponibili strumenti semi-quantitativi ben accettati
T2-B	FTLD come ipotesi diagnostica primaria Prescrivere FDG-PET quando AD e DLB non sono plausibili come diagnosi differenziali (ad esempio FTLD),	S-VIII, 4-0-1	Un quadro con ipometabolismo frontale e normalità temporoparietale esclude AD (11, 13)
T2-C	AD come diagnosi possibile		
	Coerenza tra clinica e dati RMN Prescrivere l'esame LCS in pazienti al di sotto dei 75 anni	S-IV, 5-0-0	Informativo e con buon rapporto costo beneficio per studiare l'eziologia
	Prescrivere l'esame LCS in base all'impatto clinico atteso in pazienti tra i 75-85 anni	S-II, 4-1-0	Alta variabilità di impatto clinico potenziale in questo intervallo d'età
	Prescrivere l'esame LCS in pazienti con più di 85 anni non è necessario	S-IV, 5-0-0	Informazioni aggiuntive hanno di solito un impatto clinico limitato in età avanzata
	Incoerenza tra dati clinici e RMN Prescrivere sia LCS (14) che FDG-PET(11)	S-IV, 4-1-0	Quando RMN è negativa, FDG-PET può fornire prova di disfunzione sinaptica che denota neurodegenerazione
Risoluzione delle cause indefinite (T3)			
T3-A	Diagnosi ancora indefinita dopo la valutazione T2 Prescrivere FDG-PET, se non eseguita precedentemente	S-VII, 4-1-0	La FDG-PET è più sensibile nella neurodegenerazione precoce rispetto alla RMN. Il quadro di ipometabolismo è informativo e fornisce valore diagnostico incrementale nei casi clinicamente incerti. È incluso nei criteri diagnostici della maggior parte delle malattie neurodegenerative (4, 10, 55, 56)
	Prescrivere PET-amiloide, se la diagnosi è ancora indefinita dopo una valutazione completa	S-VI, 5-0-0	È una misura più diretta dell'amiloidosi cerebrale, informativa (per i valori di riferimento, vedi riferimento 20) soprattutto con valori borderline dei parametri LCS - (20). Può fornire valore diagnostico incrementale aggiuntivo alla FDG-PET (18, 19)
Precisazioni sulla valutazione radiologica			
	La perfusione SPECT non dovrebbe essere usata in modo intercambiabile con FDG-PET	S-III, 0-5-0	La FDG-PET è più sensibile e ha maggior risoluzione spaziale rispetto alla perfusione SPECT (21)
	Valutare FDG-PET con i metodi di quantificazione approvati	S-V, 5-0-0	Maggior accuratezza e concordanza (57)

Tabella 1
Continua

Dal momento che mancano strumenti di quantificazione, valutare le scansioni di FDG-PET e RMN con scale visuali qualitative	S-VI, 4-1-0	L'uso di scale visive migliora l'accuratezza e la concordanza nella lettura (43, 57)
Se si richiede la valutazione dell'amiloidosi cerebrale al T2, prescrivere PET-amiloido solo se la puntura lombare è controindicata o rifiutata	S-V, 4-1-0	Accertare l'amiloidosi cerebrale è rilevante per la prognosi e la terapia, ma l'analisi del LCS è più efficace dal punto di vista costo-beneficio (oltre che più economico, fornisce anche informazioni sulle taupatie) (15)
Valutare le scansioni di PET-amiloido con i metodi accettati di quantificazione	S-VI, 5-0-0	Migliore accuratezza e concordanza (17)

¹²³I-MIBG, Metaiodobenzilguanidina; ACE-R, Valutazione Cognitiva di Addenbrooke; AD, Malattia di Alzheimer; A-IADL, Indice di Dipendenza nelle Attività Strumentali della Vita Quotidiana secondo Amsterdam; CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; LCS Liquido cerebrospinale; TC, Tomografia Computerizzata; DaT, Trasportatore di Dopamine; DLB, Demenza a Corpi di Lewy; FDG, 18F-Fluorodeossiglucosio; FTL, Degenerazione Lobare Frontotemporale; HIV, Virus dell'Immunodeficienza Umana; ISS, Istituto Superiore di Sanità (NIH Italiana); MCI, Deterioramento Cognitivo Lieve; MMSE, Mini-Mental State Examination; MNA, Mini Nutritional Assessment; MoCA, Valutazione Cognitiva Montreal; RMN, Risonanza Magnetica Nucleare; MUST, Strumento di Screening Universale della Malnutrizione; NIA-AA, Istituto Nazionale dell'Invecchiamento e Associazione dell'Alzheimer; PET, Tomografia ad Emissione di Positroni; SPECT, Tomografia Computerizzata ad Emissione di Singolo Fotone; T0, Valutazione iniziale generale; T1, Valutazione iniziale dettagliata; T2, Valutazione dei biomarker; T3, Risoluzione delle diagnosi non definite; UDS-3, Uniform Data Set

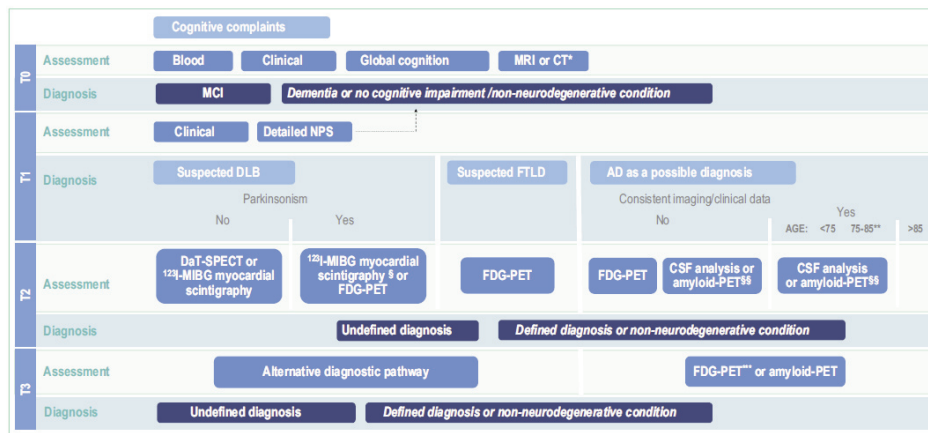


Figura 1

Algoritmo diagnostico di consenso per la diagnosi eziologica nei pazienti con MCI nei centri specializzati dei disturbi della memoria. T0, Valutazione di base generale. T1, Valutazione di base specifica. T2, Valutazione basata sui biomarcatori. T3, Disambiguazione delle eziologie non ancora definite.

*TC dovrebbe essere usata solo se la RMN non è disponibile o è controindicata. Inoltre, è accettabile in pazienti con più di 85 anni per il minor impatto dei biomarcatori di imaging sulla diagnosi in età avanzata.

**A causa dell'ampia variabilità individuale, ulteriori esami al di sopra dei 75 anni dovrebbero essere prescritti sulla base dell'impatto clinico potenziale per il singolo paziente.

***Se non ancora eseguita, la FDG-PET è l'esame di prima scelta per i pazienti con possibile AD, la cui diagnosi è ancora incerta al T2.

§Nonostante la maggiore validazione, l'autorizzazione attuale e il rimborso, DaT-SPECT fornisce un valore aggiunto limitato se il paziente presenta chiari segni di parkinsonismo.

§§Se l'analisi del LCS non è possibile, prescrivere la PET-amiloido per valutare l'amiloidosi cerebrale al T2.

LCS, Liquido cerebrospinale; TC, Tomografia computerizzata; DaT, Trasportatore di dopamina; FDG, 18F-Fluorodeossiglucosio; MCI, Deterioramento cognitivo lieve; RMN, Risonanza magnetica nucleare; NPS, Neuropsicologia; PET, Tomografia ad emissione di positroni; SPECT, Tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone; 123I-MIBG Metaiodobenzilguanidina.

può aiutare a differenziare la FTD con parkinsonismo da malattia di Parkinson, Atrofia Multipla Sistemica (MSA), paralisi sopranucleare progressiva e degenerazione corticobasale (11,12). Inoltre, il ridotto legame di MIBG alla scintigrafia miocardica esclude in modo inequivocabile la FTD prodromica, indicando MCI dovuto a DLB.

Con AD sospetta, i differenti scenari clinici indirizzano la ricerca dei biomarcatori (Figura 1, Tabella 1). Una RMN negativa richiede una FDG-PET per evidenziare il danno neuronale precoce (11, 13). Con RMN o FDG-PET positivi, i biomarcatori come l'amiloide β_{1-42} ($A\beta_{42}$) e la proteina tau (tau totale e fosforilata T-tau e p-tau181) nel liquido cerebrospinale (LCS) sono l'esame di prima scelta per ricercare l'eziologia fino all'età di 75 anni (14). Tra i 75 e gli 85 anni l'impatto clinico di ulteriori esami clinici dovrebbe essere valutato e discusso con il singolo paziente ed potrebbe essere limitato oltre gli 85 anni. A questo livello di investigazione clinica, si raccomanda la più costosa PET-amiloide solo quando la puntura lombare è controindicata o rifiutata (15).

Disambiguazione delle eziologie non ancora definite (T3)

Se non eseguita precedentemente, la FDG-PET può spiegare casi ancora indefiniti dopo l'indagine per AD. La PET-amiloide (16, 17) può chiarire i casi con valori borderline di $A\beta_{42}$ nel LCS (18, 19)².

I casi ancora indeterminati al T2 possono beneficiare della valutazione con un diverso percorso diagnostico. Per esempio, casi insoliti di parkinsonismi atipici che si presentano con MCI (ad esempio paralisi sopranucleare progressiva, MSA), ma privi di altri segni o sintomi neurologici (12), possono essere chiariti dalla FDG-PET (se non ancora eseguita) (21) e confermati tramite DaT-SPECT. I casi non definiti al termine del percorso diagnostico possono essere attribuiti a cause psichiatriche, uso eccessivo di farmaci o invecchiamento non patologico, e possono richiedere una valutazione da parte di altri specialisti.

Raccomandazioni ulteriori

Per una maggior accuratezza e affidabilità, i membri del gruppo di esperti raccomandano di analizzare le scansioni di neuroimaging con metodi approvati di valutazioni quantitative o semiquantitative, o con scale visive accettate (Tabella 1, T0-D, e [2S-Sezione 4](#)). La FDG-PET ha maggior sensibilità e risoluzione spaziale rispetto alla SPECT di perfusione e questi due esami non sono intercambiabili.

In particolare, il punto di vista dei pazienti deve essere tenuto in primaria considerazione nelle scelte del

percorso diagnostico. Un'attenzione speciale va dedicata all'uso del linguaggio nella comunicazione fra medico e paziente (o loro rappresentanti) ([2S-Sezione 7](#)).

DISCUSSIONE

Con questo lavoro, si è definito un algoritmo diagnostico di consenso, basato sui biomarcatori, per guidare i clinici dei centri italiani dei disturbi della memoria ad un uso razionale ed armonizzato dei più consolidati biomarcatori eziologici per la diagnosi causale di disturbi neurocognitivi in pazienti con MCI. L'algoritmo include biomarcatori per i quali, le evidenze pubblicate al momento ancora non permettono una definizione "evidence-to-decision" del loro uso combinato (1).

Coerentemente con il quadro NIA-AA 2011, questo algoritmo diagnostico è stato ideato per ridurre al minimo i falsi positivi e, se possibile, gli approfondimenti superflui, completando il percorso diagnostico solo in pazienti con segni obiettivi sia di deterioramento cognitivo che di neurodegenerazione. Le decisioni degli esperti sono in armonia con le attuali linee guida cliniche e con i più aggiornati criteri diagnostici di ricerca e progressi scientifici; seguendo le istruzioni europee per la definizione delle linee guida (22), il punto di vista dei pazienti è previsto e incoraggiato come componente fondamentale nel percorso diagnostico ([2S-Sezione 7](#)). Per quanto a noi noto, un tale algoritmo è nuovo in questo ambito e potrebbe ricoprire un ruolo nel favorire lo sviluppo di future linee guida decisionali basate sull'evidenza.

L'algoritmo include i biomarcatori più avanzati per la diagnosi eziologica dei disordini neurocognitivi. Tuttavia, alcuni di essi non sono ancora approvati o rimborsati dagli enti regolatori e dai fornitori di assistenza sanitaria, e la loro validazione è spesso incompleta (1).

Di conseguenza, questi esami andrebbero prescritti con la consapevolezza di questa limitazione; la loro valutazione e refertazione dovrebbe essere eseguita in centri esperti o da personale adeguatamente formato, sulla base delle procedure più avanzate e provvedendo ad un'adeguata comunicazione ai pazienti e a coloro che li assistono (1, 23, 24).

Tenersi aggiornati sugli sviluppi in questo ambito è essenziale. Le priorità di ricerca per tale progresso includono la valutazione formale del valore diagnostico incrementale relativo e combinato per i biomarcatori più consolidati (1, 25) specificamente calcolato per le diagnosi di DLB, FTLD e AD, e per superare i più frequenti errori metodologici (26).

Inoltre, per i biomarcatori di neuroimaging già consolidati che traggono beneficio da valutazioni

²Stante l'assenza di armonizzazione tra i diversi metodi disponibili per la misura di $A\beta_{42}$, T-tau e p-tau181, i valori di riferimento per questi analiti sono strettamente metodo dipendenti (Biochim Clin 2018;42:39-43). Molinuevo et al (20) suggeriscono di definire "borderline", i valori che si discostano dal valore soglia del metodo di -10% per $A\beta_{42}$ o di +10% per T-tau e p-tau181

quantitative automatiche o semiautomatiche, la selezione di strumenti ad elevata prestazione o la dimostrazione di pari equivalenza dovrebbe essere eseguita con priorità, insieme con la validazione appropriata di strumenti selezionati, la definizione e l'implementazione di procedure operative standard (2S-Tabella 4).

All'interno del ramo diagnostico dell'AD, i membri del gruppo di lavoro hanno dato priorità all'esame del LCS più che alla PET-amiloide, per il minor costo e il maggior spettro d'informazioni. Un'esatta valutazione delle diverse caratteristiche dei pro e contro dei due esami è, comunque, complessa: la limitata flessibilità e l'invasività della valutazione dei biomarcatori liquorali si è dimostrata ingiustificata (3, 15). Comunque, il loro potenziale informativo sull'amiloidosi cerebrale è indiretto, e la loro affidabilità rimane un problema. Piattaforme recenti completamente automatizzate migliorano l'affidabilità dei risultati, ma non sono ancora sufficientemente diffuse nelle realtà cliniche. Nonostante la variabilità dei valori assoluti (27), la partecipazione ai programmi di controllo di qualità garantisce un'appropriata valutazione perseguendo la riduzione della variabilità preanalitica e analitica (28); l'adesione dei singoli laboratori può essere impegnativa, ma è altamente raccomandata.

La SPECT del trasportatore della dopamina ha un ruolo ben stabilito nella diagnosi differenziale tra DLB e AD (9, 10, 29). Comunque, la DaT-SPECT ha un limitato valore aggiunto nella DLB sospetta con parkinsonismo chiaro e non può escludere altre sindromi neurodegenerative parkinsoniane che si presentano con deterioramento cognitivo (9). Inoltre, circa il 10% dei pazienti con DLB può avere una deposizione dei corpi di Lewy nella fase prodromica, soprattutto nella regione limbica e corticale, e pertanto una DaT-SPECT iniziale normale (29). La scintigrafia miocardica ^{123}I -MIBG è dunque più accurata (9) ed è inclusa nei più recenti criteri diagnostici (10), nonostante non sia al momento completamente validata (30). Il diabete, alcune patologie cardiache e l'utilizzo di alcuni farmaci possono interferire con l'assorbimento di ^{123}I -MIBG. Sebbene tale interferenza non sia stata evidenziata in almeno 3 coorti "naturalistiche" di pazienti con demenza che sono stati sottoposti all'esame (9, 31, 32), l'impatto di questi possibili interferenti dovrebbe essere ulteriormente valutato in campioni più ampi. Al momento, i clinici italiani possono prescrivere la scintigrafia cardiaca ^{123}I -MIBG a soggetti con disturbi neurocognitivi solo con prescrizione off-label. Inoltre, diversamente dalla DaT-SPECT, linee guida procedurali formali (33) o approcci semiquantitativi per la valutazione delle scansioni di scintigrafia cardiaca con ^{123}I -MIBG non sono disponibili o non ancora approvati.

Infine, la richiesta di un pannello di biomarcatori, così come l'interpretazione dei risultati, dovrebbero considerare che i pazienti spesso presentano patologie miste (amiloidosi, corpi di Lewy, vasculopatie). Il peso relativo delle malattie concomitanti nel causare deterioramento cognitivo può essere difficile da

riconoscere. Il presente consenso non ha affrontato specificatamente le forme miste, ma le riconosce come una fonte di incertezza nei singoli pazienti. Infine, le analisi genetiche, che potrebbero essere richieste dai pazienti, andrebbero eseguite solo sulla base della presenza di precise circostanze (ad esempio anamnesi familiare, età all'insorgenza e quadro clinico) e seguendo le linee guida pubblicate (34).

RICONOSCIMENTI

Queste raccomandazioni rappresentano l'opinione delle società scientifiche ufficialmente rappresentate da: Flavio Nobili e Ugo Paolo Guerra per AIMN (approvazione formale societaria finale Febbraio 2019); Andrea Falini per AINR (Febbraio 2019); Marco Trabucchi per AIP (Gennaio 2019); Giulia Sancesario e Marcello Ciaccio per SIBioC (approvazione a priori della società); Stefano Coppa per SINDem (Marzo 2019); e Gabriella Salvini Porro per la Federazione Alzheimer Italia (Febbraio 2019). Il lavoro è stato finanziato dal fondo del ministero della salute italiano NET-2011-02346784 e dal fondo EU-EFPIA Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking grant 115952 (AMYPAD).

BIBLIOGRAFIA

1. Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol* 2017;16:661–676.
2. Bocchetta M, Galluzzi S, Kehoe PG, et al. The use of biomarkers for the etiologic diagnosis of MCI in Europe: an EADC survey. *Alzheimer's Dement* 2015;11:195–206.e1.
3. Sancesario GM, Toniolo S, Chiasserini D, et al. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis: the Italian Selfie. *J Alzheimers Dis* 2017; 55:1659–1666.
4. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. 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. *Alzheimer's Dement* 2011;7:270–279.
5. Istituto Superiore di Sanità (Italian NIH). Impiego delle tecniche di imaging nelle demenze. Sistema Nazionale per le Linee Guida. 2010; Update 2013. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1517_allegato.pdf
6. Conti S, Bonazzi S, Laiacona M, Masina M, Coralli MV. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Italian version: regression based norms and equivalent scores. *Neurol Sci*. 2015;36:209–314.
7. Novi G, Canosa A, Nobili F, et al. Longitudinal brain magnetic resonance imaging and real-time quaking induced conversion analysis in presymptomatic Creutzfeldt–Jakob disease. *Eur J Neurol*. 2018;25:e127–e128.
8. Jutten RJ, Peeters CFW, Leijdesdorff SMJ, et al. Detecting functional decline from normal aging to dementia: development and validation of a short version of the Amsterdam IADL Questionnaire. *Alzheimer's Dement* 2017;8:26–35.
9. Tiraboschi P, Corso A, Guerra UP, et al. (123)I-FP-CIT

- SPECT and 123I-MIBG in differentiating dementia with Lewy bodies from other dementias: a comparative study. *Ann Neurol* 2016;80:368–378.
10. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017;89:88–100.
 11. Nobili F, Arbizu J, Bouwman FH, et al. EANM-EAN recommendations for the use of brain 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDGPET) in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *Eur J Neurol* 2018;25:1201–1217.
 12. Walker Z, Gandolfo F, Orini S, et al. Clinical utility of FDG PET in Parkinson's disease and atypical parkinsonism associated with dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1534–1545.
 13. Arbizu J, Festari C, Altomare D, et al. Clinical utility of FDG-PET for the clinical diagnosis in MCI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1497–1508.
 14. Herukka SK, Simonsen AH, Andreassen N, et al. Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. *Alzheimer's Dement* 2017;13:285–295.
 15. Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimer's Dement* 2017;8:111–126.
 16. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. 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;9:e-1-16.
 17. Guerra UP, Nobili FM, Padovani A, et al. Recommendations from the Italian Interdisciplinary Working Group (AIMN, AIP, SINDEM) for the utilization of amyloid imaging in clinical practice. *Neurol Sci*. 2015;36:1075–1081.
 18. Brendel M, Schnabel J, Schonecker S, et al. Additive value of amyloid-PET in routine cases of clinical dementia work-up after FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:2239–2248.
 19. Frederiksen KS, Hasselbalch SG, Hejl AM, Law I, Hojgaard L, Waldemar G. Added Diagnostic Value of (11)C-PiB-PET in Memory Clinic Patients with Uncertain Diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2012;2:610–621.
 20. Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, et al. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimer's Dement* 2014;10:808–817.
 21. Hellwig S, Amtage F, Kreft A, et al. 18FFDG-PET is superior to 123IIBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology* 2012;79:1314–1322.
 22. Leone MA, Brainin M, Boon P, Pugliatti M, Keindl M, Bassetti CL. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2012. *Eur J Neurol* 2013;20:410–419.
 23. Porteri C, Albanese E, Scerri C, et al. The biomarkerbased diagnosis of Alzheimer's disease. 1 – Ethical and societal issues. *Neurobiol Aging* 2017;52:132–140.
 24. de Wilde A, van Buchem MM, Otten RHJ, et al. Disclosure of amyloid positron emission tomography results to individuals without dementia: a systematic review. *Alzheimers Res Ther* 2018;10:72.
 25. Boccardi M, Gallo V, Yasui Y, et al. The biomarkerbased diagnosis of Alzheimer's disease. 2 – Lessons from oncology. *Neurobiol Aging* 2017;52:141–152.
 26. Boccardi M, Festari C, Altomare D, et al. Assessing FDG-PET diagnostic accuracy studies to develop recommendations for clinical use in dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1470–1486.
 27. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, et al. The Alzheimer's Association external quality control program for cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimer's Dement* 2011;7:386–95.e6.
 28. Fourier A, Portelius E, Zetterberg H, Blennow K, Quadrio I, Perret-Liaudet A. Pre-analytical and analytical factors influencing Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarker variability. *Clin Chim Acta* 2015;449:9–15.
 29. Thomas AJ, Attems J, Colloby SJ, et al. Autopsy validation of 123I-FP-CIT dopaminergic neuroimaging for the diagnosis of DLB. *Neurology* 2017;88:276–283.
 30. Sonni I, Ratib O, Boccardi M, et al. Clinical validity of presynaptic dopaminergic imaging with 123I-ioflupane and noradrenergic imaging with 123I-MIBG in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging*. 2017;52:228–242.
 31. Slaets S, Van Acker F, Versijpt J, et al. Diagnostic value of MIBG cardiac scintigraphy for differential dementia diagnosis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015;30:864–869.
 32. Kane JPM, Roberts G, Petrides GS, Lloyd JJ, O'Brien JT, Thomas AJ. (123I)-MIBG scintigraphy utility and cut-off value in a clinically representative dementia cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;62:79–84.
 33. Calvini P, Rodriguez G, Inguglia F, Mignone A, Guerra UP, Nobili F. The basal ganglia matching tools package for striatal uptake semi-quantification: description and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1240–1253.
 34. Bocchetta M, Mega A, Bernardi L, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: an Italian consensus protocol. *J Alzheimers Dis*. 2016;51:277–291.
 35. Fox N. The Guide to the Specialist Cognitive Disorders Clinic at the National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London. rev. 2015, personal communication, Nick Fox.
 36. Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol* 2010;9:793–806.
 37. Magni E, Binetti G, Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly population. *Eur J Neurol* 1996;3:198–202.
 38. Pigliautile M, Ricci M, Mioshi E, et al. Validation study of the Italian Addenbrooke's Cognitive Examination Revised in a young-old and old-old population. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32:301–307.
 39. Nieuwenhuis-Mark RE. The death knoll for the MMSE: has it outlived its purpose? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010; 23:151–157.
 40. Caffarra P, Gardini S, Zonato F, et al. Italian norms for the Freedman version of the clock drawing test. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011;33:982–988.
 41. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000; 55:1621–1626.
 42. Prestia A, Rossi R, Geroldi C, et al. Validation study of the three-objects-three-places test: a screening test for Alzheimer's disease. *Exp Aging Res* 2006;32:395–410.
 43. Vernooij MW, Smits M. Structural neuroimaging in aging

- and Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am* 2012; 22:33–55, vii–viii.
44. Sikkas SA, de Lange-de Klerk ES, Pijnenburg YA, et al. A new informant-based questionnaire for instrumental activities of daily living in dementia. *Alzheimers Dement* 2012;8:536–543.
 45. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edn. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
 46. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA – its history and challenges. *J Nutr Health Aging* 2006;10: 456–463; discussion 63–5.
 47. Elia M. The 'MUST' report. Nutritional screening for adults: a multidisciplinary responsibility. 'Malnutrition Universal Screening Tool' (MUST) for adults. Redditch, UK: British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN), 2003.
 48. Doorduyn AS, Visser M, van de Rest O, et al. Associations of AD biomarkers and cognitive performance with nutritional status: the NUDAD Project. *Nutrients* 2019; 11(5):1161.
 49. Agarwal E, Miller M, Yaxley A, Isenring E. Malnutrition in the elderly: a narrative review. *Maturitas* 2013;76:296–302.
 50. Weintraub S, Besser L, Dodge HH, et al. Version 3 of the Alzheimer Disease Centers' Neuropsychological Test Battery in the Uniform Data Set (UDS). *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2018;32:10–17.
 51. Girtler N, De Carli F, Amore M, et al. A normative study of the Italian printed word version of the free and cued selective reminding test. *Neurol Sci* 2015;36:1127–1134.
 52. Dodich A, Cerami C, Cappa SF, et al. Combined sociobehavioral evaluation improves the differential diagnosis between bvFTD and AD. In search of neuropsychological markers. *J Alzheimers Dis* 2018;61: 761–772.
 53. Morris JC, Weintraub S, Chui HC, et al. The Uniform Data Set (UDS): clinical and cognitive variables and descriptive data from Alzheimer Disease Centers. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006; 20: 210–216.
 54. Beck IR, Gagneux-Zurbruggen A, Berres M, Taylor KI, Monsch AU. Comparison of verbal episodic memory measures: CERAD-NAB versus California Verbal Learning Test (CVLT). *Arch Clin Neuropsychol* 2012;27: 510–519.
 55. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134(Pt 9):2456–2477.
 56. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006–1014.
 57. Nobili F, Festari C, Altomare D, et al. Automated assessment of FDG-PET for differential diagnosis in patients with neurodegenerative disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1557–1566.