

Riconoscere i segnali: Formazione globale in radiologia per il riconoscimento delle ARIA nella cura dell'Alzheimer

In questo modulo, un gruppo di esperti neuroradiologi statunitensi ed europei illustra le tecniche di imaging di routine utilizzate nella diagnosi dei pazienti affetti dal morbo di Alzheimer trattati con terapie mirate all'amiloide. Casi clinici reali e le relative immagini diagnostiche vengono presentati con commenti dettagliati per descrivere la valutazione iniziale delle risonanze magnetiche di screening e di monitoraggio terapeutico, la classificazione standardizzata delle anomalie di imaging correlate all'amiloide (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) e i protocolli di refertazione per una comunicazione efficace tra il reparto di radiologia e il personale clinico.

Tammie L. Benzinger, MD, PhD
Karl-Olof Lövblad, MD

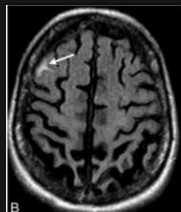


**DECERA
CLINICAL**
Education

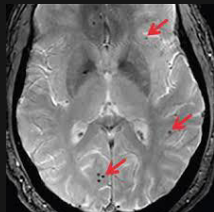
What Are Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA)?

- ▲ AE associated with amyloid-targeting therapies for Alzheimer's disease (lecanemab, donanemab)
- ▲ Related to accumulation of vascular amyloid

ARIA-E:
edema/effusion



ARIA-H:
hemorrhage



includes micro- & macro-hemorrhage and siderosis

- ▲ Predictors:
 - APOE genotype (E4/E4 > E4/E3 > E3/E3)
 - Evidence of prior bleeds

- ▲ Symptoms:
 - Headache
 - Confusion
 - Visual changes
 - Dizziness
 - Nausea
 - Gait difficulty

Most often
asymptomatic!

- ▲ Serious ARIA can lead to:
 - Seizures, including status epilepticus
 - Encephalopathy
 - Focal neurological deficits
 - Death



Hampel. Brain. 2023;146:4414.

Slide credit:
deceraclinical.com/education

1

Che cosa sono le anomalie di imaging correlate all'amiloide (ARIA)?

Dott.ssa Benzinger.

Innanzitutto, cosa sono le ARIA? La parola chiave è "imaging", ovvero i risultati osservati nelle risonanze magnetiche cerebrali dei pazienti sottoposti a nuovi trattamenti per l'Alzheimer.¹

Gli ATT, ovvero lecanemab e donanemab, sono anticorpi monoclonali somministrati per infusione e utilizzati nelle fasi iniziali della malattia di Alzheimer.^{2,3} Le risonanze magnetiche di routine vengono eseguite prima dell'inizio del trattamento e durante il corso della terapia con questi farmaci, il che significa che in genere vengono prescritte a pazienti asintomatici. Tra gli eventi avversi piuttosto comuni ci sono quelli che chiamiamo ARIA-E, ovvero l'edema vasogenico o le effusioni solcali che possono essere visibili nella sequenza FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery), e le ARIA-H, che indica microemorragie e siderosi superficiale. I radiologi conoscono molto bene queste caratteristiche perché sono molto simili a quanto conosciamo come angiopatia amiloide cerebrale

(CAA). È fondamentale identificare questi reperti radiologici il prima possibile nell'ambito del programma di monitoraggio con risonanza magnetica per i pazienti in terapia ATT, poiché influenzano la gestione clinica del paziente.

I fattori predittivi per le ARIA sono generalmente gli stessi delle CAA, ovvero il genotipo APOE4 o la presenza di emorragie precedenti; quindi, le microemorragie e la siderosi presenti nella valutazione iniziale ci fanno supporre che un paziente possa avere un preesistente accumulo di amiloide vascolare, rendendo potenzialmente pericoloso per lui il trattamento con farmaci anti-amiloide (ATT) per il morbo di Alzheimer.

Quando si manifestano i sintomi legati alle ARIA, questi sono spesso aspecifici e possono includere mal di testa, confusione, disturbi visivi, vertigini e talvolta nausea o difficoltà nella deambulazione. Le ARIA sono raramente gravi; meno del 2% dei pazienti evolve verso manifestazioni più serie, che includono convulsioni, encefalopatia, ospedalizzazione o deficit neurologici. Tuttavia, per noi radiologi è estremamente importante individuare le ARIA nelle immagini diagnostiche il prima possibile, in modo da poter valutare i sintomi del paziente e sospendere le terapie per prevenire la progressione della malattia.

Per sottolineare questo punto, è di vitale importanza che il radiologo identifichi le ARIA nelle immagini, anziché presumere che qualcun altro formulerà tale diagnosi.

Dott. Lövblad:

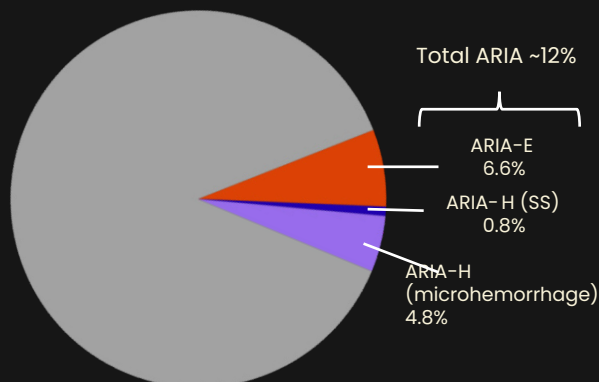
L'Agenzia europea per i medicinali ha inoltre autorizzato questi due farmaci ATT per il trattamento della fase iniziale dell'Alzheimer; la prima autorizzazione è stata concessa a lecanemab nel maggio 2025, seguita da quella per donanemab nell'ottobre 2025.^{4,5} Tuttavia, l'introduzione di queste terapie è ancora in una fase iniziale in molti paesi. Ad esempio, donanemab è stato autorizzato in Svizzera solo di recente e si prevede l'arrivo di ulteriori terapie. In Europa ci troviamo ancora nella fase iniziale dell'implementazione, quindi possiamo beneficiare dell'esperienza che i radiologi statunitensi hanno già acquisito da quando tali farmaci sono stati approvati nel loro Paese.

Le indicazioni in Europa rispecchiano sostanzialmente quelle degli Stati Uniti: pazienti con lieve deterioramento cognitivo o demenza

lieve dovuta al morbo di Alzheimer con patologia amiloide confermata. Una differenza significativa rispetto agli Stati Uniti è che, almeno all'inizio, il trattamento sarà riservato ai soggetti non portatori dell'APOE4 o ai soggetti eterozigoti. Questo approccio restringe la popolazione idonea durante la fase iniziale di implementazione. Il programma di monitoraggio è sostanzialmente lo stesso di quello degli Stati Uniti, e gran parte del lavoro che abbiamo svolto nei vari ordini dei medici si è basato sulle raccomandazioni americane esistenti.

ALZ-NET Real-world ARIA Rates

Patients Treated with ATT (N = 608)



- However...
- Clinical trial data found **approximately 20%** of patients developed asymptomatic ARIA on treatment
- If you are not detecting ARIA in routine monitoring, you are missing them!

Dati reali forniti da ALZ-NET sui tassi ARIA

Dott.ssa Benzinger:

I dati raccolti nella pratica clinica indicano che circa il 20% dei casi di ARIA è asintomatico, ed è importante tenerlo presente.⁶ Se si esaminano 5 di queste risonanze in una settimana, ci si dovrebbe imbattere in 1 caso di ARIA. Non è un caso raro, ma piuttosto un riscontro comune che si osserva in una risonanza magnetica di routine in un paziente in terapia con ATT. I radiologi che refertano le risonanze magnetiche di diversi pazienti trattati con terapie ATT dovrebbero aspettarsi di riscontrare casi di ARIA con una certa frequenza, anziché considerarla una complicanza rara.

Riconoscere quanto siano comuni le ARIA nelle popolazioni trattate aiuta a definire le aspettative dei radiologi e degli altri operatori sanitari membri del team di trattamento e rafforza la necessità di un'analisi attenta e sistematica sia degli esami di screening che di quelli di monitoraggio.

MRI Monitoring Schedule for ATTs

US Appropriate Use Recommendations and Product Labels

Donanemab

Mo	1	2	3	4	5	6	7	8-11	12
Tx	350 mg _†	700 mg	1050 mg _†	1400 mg	1400 mg	1400 mg	1400 mg	1400 mg	1400 mg
MRI*	Within past 1 yr	Prior to 2nd tx	Prior to 3rd tx	Prior to 4th tx	--	--	Prior to 7th tx	--	Selected pts

Lecanemab

Wk	2	4	6	8	10	12	14	16	28	52
Tx	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg
MRI*	Within past 1 yr	--	--	--	Prior to 5th tx	--	Prior to 7th tx	--	Prior to 14th tx	Selected pts

*Perform additional MRI if ARIA symptoms occur at any time.



[†]Pivotal trials used 700 mg at tx 1 and 3; label update in 2025 to titrated dosing schedule associated with reduced ARIA.
Rabinovici. J Prev Alzheimers Dis. 2025;12:10015. Cummings. J Prev Alzheimers Dis. 2023;10:382.

Slide credit:
deceraclinical.com/education 3

Programma di monitoraggio tramite RM per la terapia ATT

Dott.ssa Benzinger.

I due farmaci anti-amiloide disponibili, donanemab e lecanemab, hanno regimi di dosaggio leggermente diversi e anche programmi di risonanza magnetica leggermente diversi per il monitoraggio delle ARIA.^{7,8} In genere, le RM sono programmate all'inizio dello studio (prima della prima infusione) e in diversi momenti durante il trattamento, spesso pianificati in anticipo al momento dell'arruolamento del paziente per l'inizio della terapia. Se in una risonanza magnetica si riscontra un risultato positivo, allora consigliamo di eseguire ulteriori esami di controllo 1 o 2 mesi dopo quella risonanza, finché l'edema (nei casi di ARIA-E) non si è completamente risolto e/o le emorragie (nei casi di ARIA-H) non si sono stabilizzate. Chiaramente, si tratta di un numero considerevole di esami per i pazienti e di un carico di lavoro aggiuntivo per i reparti di radiologia.

American Society for Neuroradiology

Neuroimaging Standards For ARIA Screening and Monitoring

	Baseline/Enrollment Evaluation	Asymptomatic Monitoring	Symptomatic Patient on Therapy
Order	MRI brain dementia without IV contrast (indication: AD therapy enrollment)	MRI brain without IV contrast (indication: AD therapy monitoring)	MRI brain without (and with) IV contrast (indication: AD therapy, new symptoms)
Protocol	AD therapy enrollment	AD therapy monitoring	AD therapy monitoring
Minimum sequences	• 2D or 3D T2 FLAIR • GRE* ± SWI • DWI • 3D TI • T2 FSE	• 2D or 3D T2 FLAIR • GRE* ± SWI • DWI	• 2D or 3D T2 FLAIR • GRE* ± SWI • DWI • ± additional sequences
Reporting template	AD therapy enrollment	AD therapy monitoring	• AD therapy monitoring
Key findings	• Microhemorrhage • Siderosis • WM hyperintensities • Infarcts	• ARIA-E (edema, effusion) • ARIA-H (new microhemorrhages, siderosis)	• ARIA-E • ARIA-H • Other acute findings
Recommended communication	• Standard reporting	• Mild ARIA: notification required • Moderate or severe ARIA: closed loop communication	



*GRE must be performed with an appropriate T: 3T TE = -20 ms, 1.5T TE = -35 ms.

Slide credit: deceraclinical.com/education 4

15

Cogswell. AJNR. 2025;46:24.

25

Swiss Society for Neuroradiology

Neuroimaging Standards For ARIA Screening and Monitoring

	Baseline	Follow-up: Asymptomatic Patients	Follow-up: Symptomatic Patients
Contrast	Without IV contrast	Without IV contrast	IV contrast optional
Protocol	Baseline exam	Therapy monitoring	Symptoms under therapy
Sequence requirements	• 2D or 3D • T2/FLAIR • GRE* (and SWI) • DWI • 3-DTI • T2 FSE	• 2D or 3D • T2/FLAIR • GRE* (and SWI) • DWI	• 2D or 3D • T2/FLAIR • GRE* (and SWI) • DWI • (+ additional sequences)
Key findings	• Microhemorrhages • Siderosis • White matter hyperintensities • Infarcts		
Recommended communication	• Standard reporting	• Report ARIA severity if present • Mild ARIA: notification required • Moderate or severe ARIA: closed loop communication	• Report ARIA severity if present • Mild ARIA: notification required • Moderate or severe ARIA: closed loop communication

Either T2* or T2* and SWI in combination should be used for interpretation. Lesion quantification should rely solely on T2* numeric evaluation based on current evidence.



Wiest. Neurodegener Dis. 2025;.[Erpub].

Slide credit: deceraclinical.com/education 5

Raccomandazioni della Società Americana di Neuroradiologia (ASNR) e della Società Svizzera di Neuroradiologia (SSNR)

Dott.ssa Benzinger:

Esistono alcune linee guida fondamentali a cui i radiologi possono fare riferimento per assicurarsi che gli esami RM vengano eseguiti correttamente. L'ASNR e le società professionali correlate hanno sviluppato linee guida tecniche dettagliate per il monitoraggio ARIA.^{9,10} Il principio chiave è la coerenza; le scansioni RM devono essere eseguite utilizzando protocolli standardizzati per consentire un confronto affidabile nel tempo.

Sul sito web dell'ASNR, ad esempio, sono disponibili link per scaricare protocolli specifici per gli apparecchi Siemens, GE e Philips, così da non doverli creare da zero.¹¹ Seguire questi protocolli favorisce una diagnosi riproducibile per i casi di ARIA più lievi e riduce la variabilità tra i referti.

Dott. Lövblad:

Le raccomandazioni della SSNR sono quasi identiche a quelle proposte dall'ASNR, con immagini gradient echo (GRE) e pesate in suscettibilità magnetica (SWI) per rilevare le microemorragie.^{10,11} L'utilizzo di entrambe le sequenze è particolarmente utile. La sequenza di risonanza magnetica pesata in diffusione (DWI) è utile per identificare patologie alternative come l'ictus, soprattutto quando i pazienti si presentano in condizioni di urgenza. L'imaging FLAIR serve a individuare eventuali iperintensità che interessano la sostanza bianca o infarti che potrebbero essere più datati e non necessariamente rilevabili con la DWI. Gli esami di base seguono protocolli di refertazione standard, mentre la refertazione dei controlli successivi varia a seconda che i pazienti siano asintomatici o sintomatici.

Nei pazienti asintomatici non ricorriamo al mezzo di contrasto endovenoso, ma riteniamo che possa essere utile nei pazienti sintomatici, ed eseguiamo la combinazione delle 4 o 5 sequenze di base, tra cui DWI, GRE, SWI, T2 e imaging 3D. Ogni caso viene valutato singolarmente e, a seconda del livello di difficoltà, potrebbero essere richieste sequenze aggiuntive. È fondamentale comunicare i risultati affinché gli operatori sanitari responsabili del trattamento possano prendere decisioni cliniche, che in alcune circostanze potrebbero essere più caute.

Dott.ssa Benzinger.

Vorrei aggiungere qualche dettaglio in più su alcuni punti. La questione dell'uso di sequenze SWI o T2 emerge in quasi tutte le conversazioni con i radiologi. Un problema correlato è l'intensità del campo magnetico: 1,5 rispetto a 3 Tesla (3T). Per chi non è esperto di neuroradiologia, potrebbe sembrare logico pensare che la sequenza SWI a 3T sia sempre la scelta migliore, ma in pratica non è così semplice. Grazie ai progressi compiuti in materia di gradienti, bobine, software e sequenze di impulsi, un'intensità di campo più elevata non si traduce automaticamente in una migliore qualità dell'immagine. Se confronto i risultati ottenuti con il mio vecchio apparecchio da 3T con quelli del nuovo da 1,5T, spesso riesco a ottenere immagini cerebrali migliori con il nuovo sistema da 1,5T.

Secondo la mia esperienza, l'aspetto più importante è proprio la coerenza. Se un paziente viene monitorato con lo stesso apparecchio per un periodo prolungato, è possibile ottenere il miglior confronto temporale. Tuttavia, la maggior parte di noi non lavora in contesti del

genere. Solo nel mio sistema sanitario abbiamo 60 apparecchi per la risonanza magnetica che servono pazienti in un raggio di 300 miglia, quindi non è proprio fattibile che ogni paziente usi sempre lo stesso apparecchio.

In genere inizio con 3T utilizzando sia le sequenze SWI che GRE. Questo fornisce un'idea di base della posizione delle emorragie e del loro aspetto, fungendo da punto di riferimento per confronti futuri. A volte ci chiedono perché continuiamo a eseguire entrambe le sequenze durante il follow-up. Una delle ragioni principali è il movimento del paziente. La sequenza SWI ha un'elevata sensibilità ed è ottima per individuare piccole alterazioni, ma solo se il paziente riesce a rimanere immobile. È importante ricordare che i pazienti affetti da demenza, in particolare quelli che manifestano sintomi di ARIA, spesso hanno difficoltà a sostenere un esame di risonanza magnetica. La sequenza SWI potrebbe risultare compromessa a causa del movimento. In questi casi, la sequenza GRE/T2* più veloce può essere la soluzione ideale e permetterci comunque di riconoscere le anomalie critiche. Ecco perché, nella nostra pratica, eseguiamo entrambe.

Grazie all'utilizzo dei protocolli ASNR, abbiamo semplificato le nostre procedure di monitoraggio. Acquisiamo esclusivamente sequenze FLAIR, GRE, SWI e DWI. Di norma non eseguiamo acquisizioni T1, T2, arterial spin labeling o sequenze aggiuntive. Di conseguenza, il nostro esame di monitoraggio dura circa 10 minuti dall'inizio alla fine. Nell'interpretare lo studio, mi concentro solo sulle immagini essenziali. I dettagli possono essere sottili, quindi richiedono un'attenta analisi, ma non sono nascosti tra migliaia di immagini superflue. Questa è la filosofia che guida il nostro approccio.

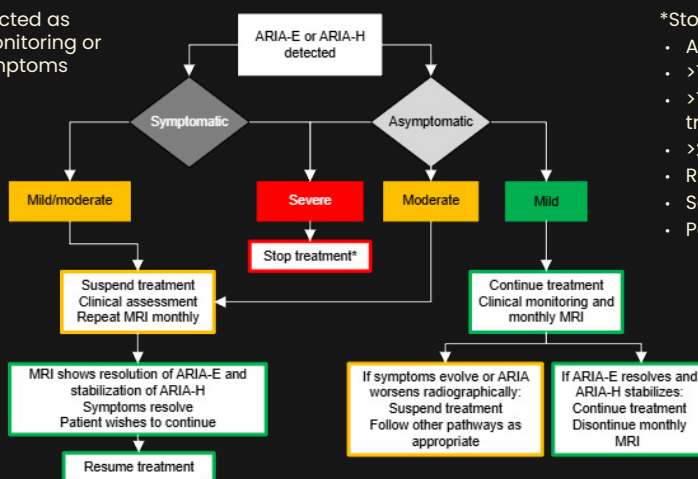
Dott. Lövblad:

È proprio per questo motivo che consigliamo di limitare l'esame a un massimo di 4 o 5 sequenze. Il tempo è fondamentale, così come la tolleranza del paziente. Come già accennato, molti di questi pazienti non possono rimanere nello scanner per 30 minuti. Più breve riusciamo a rendere l'esame, meglio è.

Management of ARIA with ATTs

US Appropriate Use Recommendations and Product Labels

MRI conducted as routine monitoring or due to symptoms



*Stop treatment if:

- Any macrohemorrhage
- >1 area of superficial siderosis
- >10 microhemorrhages since treatment initiation
- >2 episodes of ARIA
- Radiographically severe ARIA
- Serious symptoms of ARIA
- Patient requires anticoagulant



Rabinovici. J Prev Alzheimers Dis. 2025;12:10015. Cummings. J Prev Alzheimers Dis. 2023;10:362.

Slide credit:
deceraclinical.com/education

6

Gestione delle ARIA con ATT

Dott.ssa Benzinger.

Quando dalla risonanza magnetica emerge un risultato di ARIA-E o H, viene avviato un algoritmo terapeutico. Il passo successivo consiste nella correlazione con i sintomi. Se si verifica un caso di ARIA o se i sintomi peggiorano, è necessario chiamare lo studio del medico curante affinché possa contattare il paziente e verificare se presenta sintomi, se non noti.

Il trattamento viene quindi orientato in base al grado di gravità delle ARIA, determinato mediante una classificazione standardizzata. Nei casi gravi di ARIA, il trattamento viene interrotto indipendentemente dalla presenza o assenza di sintomi. Se il paziente presenta ARIA lieve o moderata con sintomi, viene indirizzato verso uno dei lati di questo diagramma di flusso. Se i pazienti sono asintomatici, il trattamento varia a seconda che si tratti di ARIA lieve o moderata. Ciò dimostra quanto sia importante che il radiologo applichi la scala di classificazione corretta alle immagini. I termini lieve, moderato e

grave utilizzati in questo contesto non sono valutazioni soggettive (ad esempio: "A me sembra piuttosto grave"). Per guidare le decisioni relative alla gestione clinica, vengono utilizzate scale di gravità oggettive standardizzate applicate a tutte le terapie ATT.

Dott. Lövblad:

Come già detto, l'ideale sarebbe eseguire le scansioni con lo stesso scanner e alla stessa intensità di campo. Ciò potrebbe non essere sempre possibile, poiché a volte i pazienti si rivolgono a cliniche o ospedali diversi da quello in cui sono stati inizialmente trattati. Si raccomanda la massima standardizzazione, poiché il confronto con studi precedenti è spesso essenziale. Se si utilizzano scanner o protocolli diversi, l'individuazione e la valutazione delle ARIA possono risultare difficili anche per i radiologi specializzati in questo campo. Le scansioni appropriate includono la sequenza FLAIR per l'edema nella classificazione ARIA-E e una serie di immagini della sequenza SWI T2* per l'emorragia nella classificazione ARIA-H.

Dott.ssa Benzinger:

Per la classificazione ARIA-E, la valutazione si basa principalmente sul numero e sulle dimensioni delle aree interessate nella sequenza FLAIR. Per la classificazione ARIA-H, esistono criteri di valutazione separati per le microemorragie e per la siderosi superficiale, basati principalmente sul numero di lesioni. Le opzioni terapeutiche vanno dal proseguimento del trattamento con monitoraggio di routine alla sospensione temporanea della terapia, dal rafforzamento del monitoraggio mediante risonanza magnetica, alla modifica della dose o alla sospensione definitiva, a seconda della gravità delle ARIA e della presenza o assenza di sintomi.^{3,4,7,8}

Dal punto di vista radiologico, è fondamentale non solo identificare le ARIA, ma anche applicare i corretti criteri di classificazione nel referto e raccomandare esplicitamente un'ulteriore valutazione per immagini quando opportuno, poiché questi elementi influenzano direttamente il processo decisionale clinico.

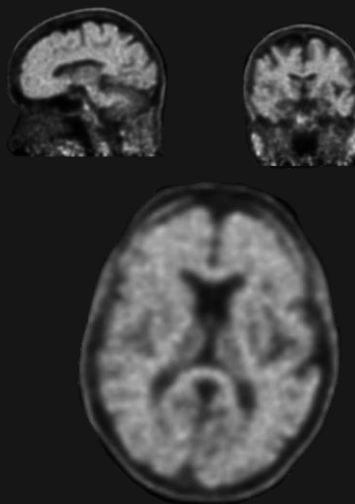
Case 1: Eligibility (Baseline)

- 83-year-old female with memory loss
 - Lives alone in a free-standing house; cooks; does her own shopping and laundry
 - Mini-Mental Status Exam (MMSE) 27/30
 - Clinical Dementia Rating (CDR) 0.5
 - Anticoagulants: none
 - Antiplatelets: none
 - ApoE 3/4

– OSH PET scan

What are the key clinical eligibility factors?

**Florbetapir amyloid PET:
What are the findings?**



Images provided by Dr Tammie Benzinger.

Slide credit:
deceraclinical.com/education 7

Caso 1: Requisiti di idoneità alla terapia ATT, monitoraggio del trattamento e gestione delle ARIA

Caso 1: Valutazione dei requisiti di idoneità e valutazione iniziale

Dott.ssa Benzinger:

Il caso in questione riguardava una donna di 83 anni che presentava una perdita di memoria. Viveva da sola in una casa indipendente ed era ancora in grado di svolgere autonomamente le attività quotidiane (ADL), tra cui cucinare, fare la spesa e il bucato. Il suo punteggio al Mini-Mental State Exam (MMSE) era di 27/30 e il suo Clinical Dementia Rating (CDR) era di 0,5; questi due valori indicano un deterioramento cognitivo da dubbio a molto lieve, quindi la paziente si trova in una fase molto precoce del decorso della malattia.¹² Anche le informazioni sulle sue attività della vita quotidiana (ADL) e sulla sua capacità di vivere in modo indipendente sono una componente del CDR. Per molte famiglie, l'obiettivo della terapia è mantenere l'autonomia, proprio come nel caso di questa paziente, quindi sarebbe importante permetterle di mantenere

questa condizione il più a lungo possibile.

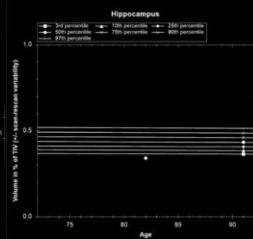
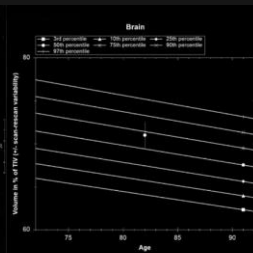
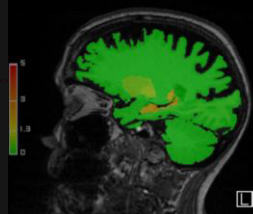
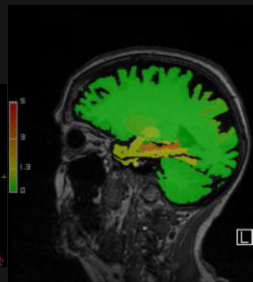
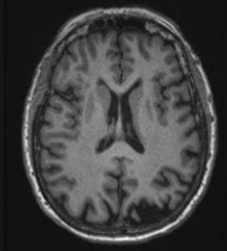
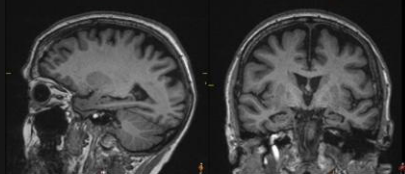
Altre caratteristiche importanti sono i farmaci attualmente in uso, in particolare gli anticoagulanti o gli antiaggreganti piastrinici, poiché questi aumentano ulteriormente il rischio di emorragie, e il genotipo APOE. La variante APOE4 è associata a un rischio maggiore di ARIA e, in alcuni contesti, tra cui il sistema di assistenza sanitaria dei veterani negli Stati Uniti, i portatori omozigoti di APOE4 potrebbero non essere idonei alla terapia anti-amiloide a causa dell'aumentato rischio di amiloidosi vascolare.

Dott. Lövblad:

Come già accennato, anche in Europa i portatori omozigoti dell'allele APOE4 non sono idonei alle terapie ATT secondo le indicazioni regolatorie.

Case 1: Baseline MRI

What are the key findings to report on the brain MRI?

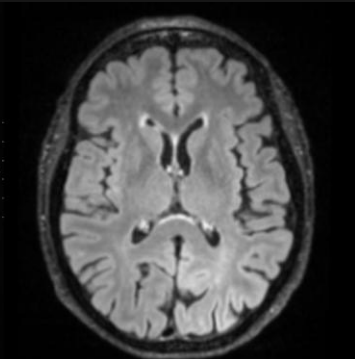
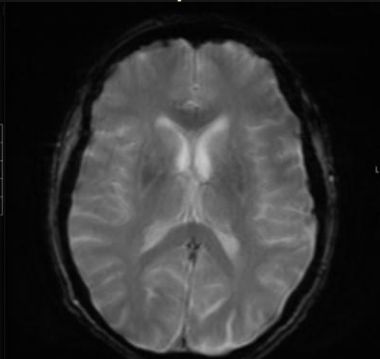
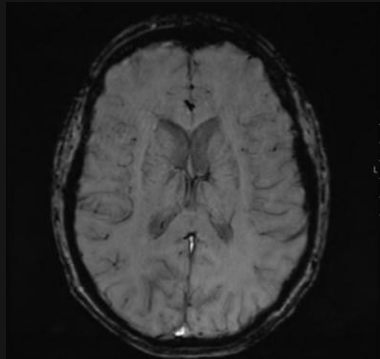


Case 1: Baseline MRI

SWI

GRE/T2*

FLAIR



Caso 1: RM iniziale

Dott.ssa Benzinger:

Questo è un esempio di PET che evidenzia un accumulo positivo di amiloide. L'assorbimento nella corteccia cerebellare è minimo, mentre è molto elevato nella materia bianca e nella materia grigia. Tale risultato sarebbe quindi considerato positivo per la patologia amiloide tipica della malattia di Alzheimer.

La sua risonanza magnetica cerebrale è per lo più nella norma, ad eccezione dei lobi temporali e dell'ippocampo, che risultano relativamente piccoli. Siamo abituati a ritenere che le risonanze magnetiche di pazienti affetti da Alzheimer mostrino un'atrofia marcata, quindi quando vediamo un'immagine come questa potremmo inizialmente pensare che il paziente non abbia l'Alzheimer, dato che il volume cerebrale sembra quasi normale. Dobbiamo tenere presente che la terapia ATT viene utilizzata per trattare pazienti in una fase così precoce della malattia che potrebbero essere presenti solo lievi alterazioni.

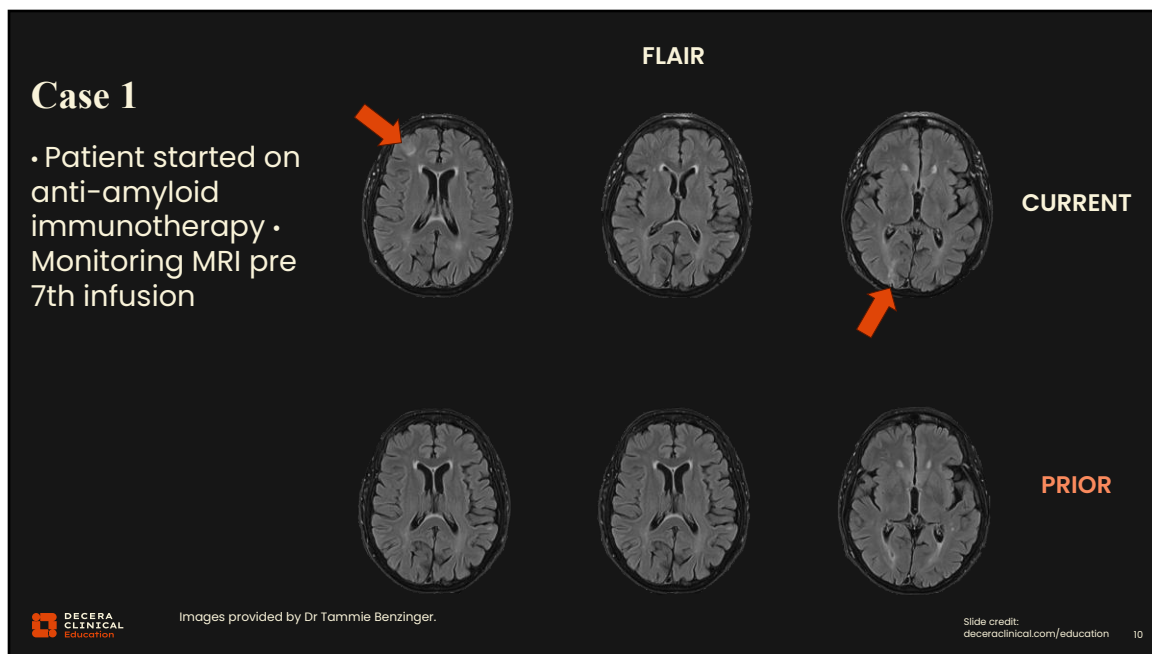
Dott. Lövblad:

Questo rappresenta un nuovo approccio per i radiologi, poiché permette loro di riconoscere il morbo di Alzheimer in modo leggermente diverso da come sono abituati, ovvero attraverso la ricerca e l'identificazione in una fase molto precoce.

Dott.ssa Benzinger:

Le immagini della valutazione RM iniziale della paziente non mostrano microemorragie nella sequenza SWI e neanche nella GRE/T2*. Sono stati condotti studi clinici utilizzando sequenze T2*, ma nella maggior parte dei casi la sequenza SWI mostra una maggiore sensibilità per le microemorragie di piccole dimensioni. Nel nostro istituto eseguiamo regolarmente sia sequenze SWI che GRE/T2*, perché ciò ci aiuta a calibrare i risultati osservati nella pratica clinica con quanto appreso dagli studi clinici e a massimizzare la validità dei dati.

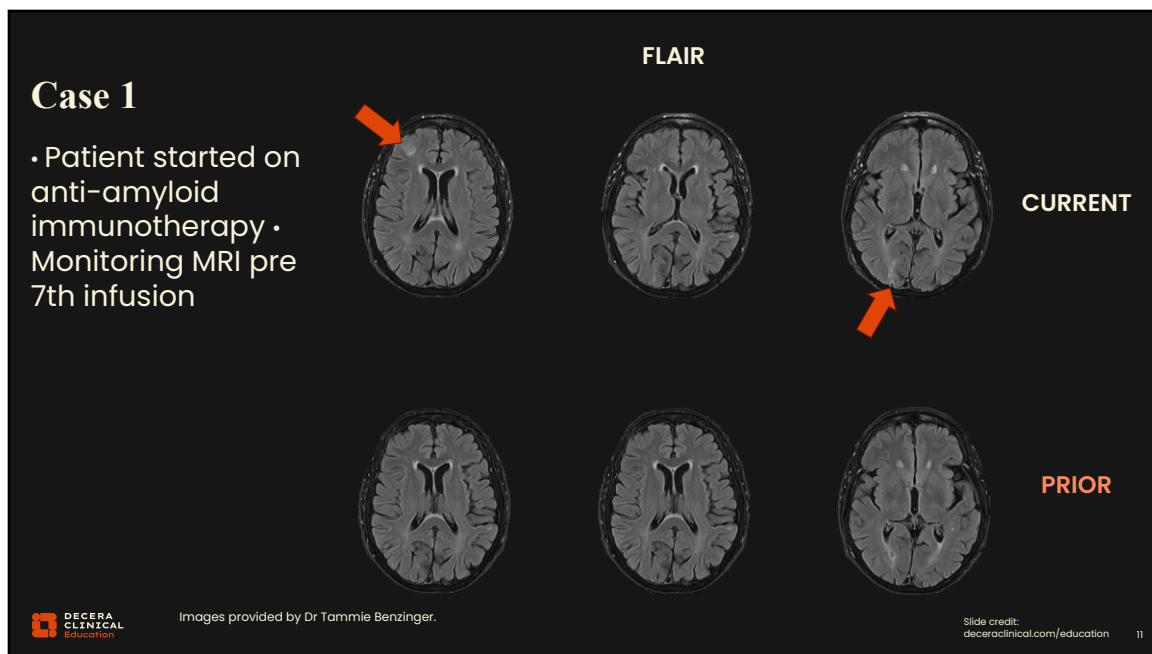
Le immagini FLAIR mostrano sostanzialmente un quadro normale, con la possibile presenza di alcune lievi iperintensità della sostanza bianca, ma non gravi, e nessun segno di un precedente infarto o di altre anomalie. Tra i risultati importanti che vogliamo segnalare riguardo alla risonanza magnetica iniziale figurano l'assenza di microemorragie, siderosi, infarti e altre anomalie strutturali.



Caso 1: Monitoraggio della terapia ATT tramite RM

Dott.ssa Benzinger.

La paziente ha iniziato la terapia ATT e queste sono immagini di controllo di routine prima di un'infusione. La riga superiore mostra l'esame attuale; quella inferiore l'esame precedente. Le frecce evidenziano le aree di interesse.



Caso 1: Rilevamento di ARIA-E

Dott. Lövblad:

La risonanza magnetica precedente, mostrata nella riga inferiore, è normale. Le frecce mostrano chiaramente nelle scansioni successive la presenza di ARIA-E sia nella regione frontale che in quella occipitale. Il passo successivo sarebbe quindi valutarne il grado e stabilire se la paziente presenta dei sintomi.

Dott.ssa Benzinger:

Questa è la parte difficile perché, a prima vista, potrebbe sembrare una cosa da poco. Ma in realtà, se le aree del cervello interessate sono due distinte, come in questo caso quella frontale e quella occipitale, secondo la classificazione di gravità il quadro clinico risulta automaticamente moderato.

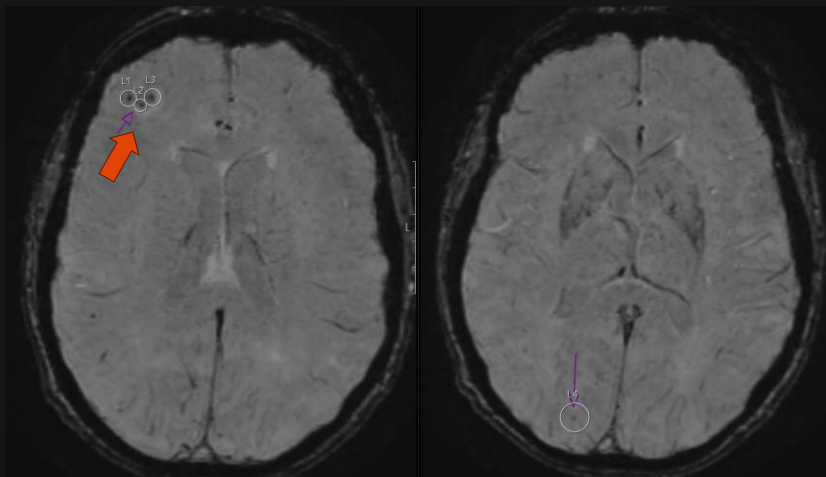
Questo esempio dimostra che l'impressione visiva da sola può essere fuorviante; i radiologi devono applicare la scala di classificazione formale invece di basarsi su valutazioni soggettive su

ciò che appare "lieve" o "moderato".

Case 1

CURRENT SWI

CURRENT SWI



Caso 1: Rilevamento di ARIA-H

Dott.ssa Benzinger.

La scansione SWI nelle stesse regioni delle ARIA-E ha evidenziato 3 microemorragie nel lobo frontale destro e 1 microemorragia nel lobo occipitale destro, compatibili con un quadro di ARIA-H. Come spesso accade, le lesioni ARIA-H si sono presentate nelle stesse sedi delle lesioni ARIA-E, sebbene in alcuni pazienti la componente edematosa o quella emorragica possano essere più facili da riconoscere.

Case 1

ARIA MRI Classification Criteria (PI)

ARIA Type	Radiographic Severity		
	Mild	Moderate	Severe
ARIA-E	FLAIR hyperintensity confined to sulcus and/or cortex/subcortex white matter in 1 location <5 cm	FLAIR hyperintensity 5-10 cm in single greatest dimension, or more than 1 site of involvement, each measuring <10 cm	FLAIR hyperintensity >10 cm with associated gyral swelling and sulcal effacement; 1 or more separate/independent sites of involvement may be noted
ARIA-H microhemorrhage	≤4 new incident microhemorrhages	5-9 new incident microhemorrhages	10 or more new incident microhemorrhages
ARIA-H superficial siderosis	1 new* focal area of superficial siderosis	2 new focal areas of superficial siderosis	>2 new focal areas of superficial siderosis

*Includes new or worsening superficial siderosis.



Lecanemab PI, Donanemab PI.

Slide credit:
deceraclinical.com/education 13

Caso 1: Criteri di valutazione delle ARIA

Dott.ssa Benzinger.

Applicare la scala di valutazione ARIA nella pratica non è sempre intuitivo e può risultare impegnativo anche per chi la utilizza regolarmente. Il compito di un radiologo è quello di individuare e quantificare i risultati. Consiglierei di creare dei modelli di refertazione affidabili, in modo che, cliccando sul numero di microemorragie, il modello fornisca automaticamente il grado; in questo modo avrete una cosa in meno a cui pensare in tempo reale. In questo caso, sono state riscontrate 4 nuove microemorragie, quindi, anche se la situazione poteva sembrare preoccupante dato che erano localizzate in 2 diverse aree del cervello, le ARIA-H sono state classificate come lievi. Il contrario vale per la siderosi; nella sequenza FLAIR, verrebbe considerata moderata, perché, sebbene si trattasse di aree di piccole dimensioni, erano coinvolte due regioni diverse.

Per le **ARIA-E**, la classificazione si basa sia sulle dimensioni che sulla

distribuzione:

- **Lieve:** Una singola regione <5 cm
- **Moderata:** 2 o più regioni, oppure qualsiasi regione di dimensioni comprese tra 5 e 10 cm
- **Grave:** Qualsiasi regione ≥ 10 cm

Per **le microemorragie ARIA-H**, la classificazione è esclusivamente numerica. La posizione e il raggruppamento non modificano la categoria:

- **Lieve:** Meno di 5
- **Moderata:** 5-9
- **Grave:** ≥ 10

La siderosi superficiale ARIA-H (segno di una piccola emorragia subaracnoidea) segue una scala più ristretta:

- **Lieve:** 1 focolaio (area nuova o in peggioramento)
- **Moderata:** 2 focolai
- **Grave:** ≥ 3 focolai

Il punto fondamentale da ricordare è che la valutazione ARIA è una combinazione di 2 elementi:

1. Valutazione della gravità sulla base dei risultati della risonanza magnetica
2. Gravità dei sintomi clinici

Questi due fattori devono essere considerati congiuntamente nel determinare la gestione terapeutica.^{3,4} Questo caso è un buon esempio di ARIA-E moderata e ARIA-H lieve, con risultati riscontrati entrambi nelle stesse regioni.

Case 1: Clinical Management of ARIA With ATTs

Dosing Recommendations for Patients With ARIA-E

Clinical Symptom Severity*	ARIA-E Severity on MRI		
	Mild	Moderate	Severe
Asymptomatic	May continue dosing at current dose and schedule	Suspend dosing†	Suspend dosing†
Mild	May continue dosing based on clinical judgment	Suspend dosing†	Suspend dosing†
Moderate or Severe	Suspend dosing†	Suspend dosing†	Suspend dosing†

*Mild: discomfort noticed, but no disruption of normal daily activity; Moderate: discomfort sufficient to reduce or affect normal daily activity; Severe: incapacitating, with inability to work or to perform normal daily activity.

†Suspend until MRI demonstrates radiographic resolution and symptoms, if present, resolve; consider a follow-up MRI to assess for resolution 2–4 months after initial identification. Resumption of dosing should be guided by clinical judgment.



Donanemab PI, Lecanemab PI.

Slide credit:
deceraclinical.com/education 14

Case 1: Clinical Management of ARIA With ATTs

Dosing Recommendations for Patients with ARIA-H

Clinical Symptom Severity	ARIA-H Severity on MRI		
	Mild	Moderate	Severe
Asymptomatic	May continue dosing at current dose and schedule	Suspend dosing*	Suspend dosing†
Symptomatic	Suspend dosing*	Suspend dosing*	Suspend dosing†

*Suspend until MRI demonstrates radiographic stabilization and symptoms, if present, resolve; resumption of dosing should be guided by clinical judgment; consider a follow-up MRI to assess for stabilization 2–4 months after initial identification.

†Suspend until MRI demonstrates radiographic stabilization and symptoms, if present, resolve. Use clinical judgment when considering whether to continue treatment or permanently discontinue donanemab.



Donanemab PI, Lecanemab PI.

Slide credit:
deceraclinical.com/education 15

Caso 1: Gestione delle ARIA

Dott.ssa Benzinger:

Questo caso presentava una forma lieve di ARIA-H, pertanto la gestione clinica (la decisione di sospendere la somministrazione del farmaco) dipenderà dalla presenza o meno di sintomi nella paziente. Il reparto di radiologia suggerirebbe sicuramente alla paziente di sottoporsi a una risonanza magnetica di controllo per verificare che il quadro ARIA-E si risolva col tempo, come prevedibile. Prevediamo inoltre che tali emorragie si stabilizzino e che non se ne verifichino di nuove. Se dovessero comparire nuove emorragie, sarà necessario continuare il monitoraggio con risonanza magnetica con una frequenza maggiore rispetto a quella normalmente prevista.

Le decisioni terapeutiche dipendono sia dalla gravità radiologica che dai sintomi clinici. Le opzioni includono la prosecuzione del trattamento con un monitoraggio più attento, la sospensione temporanea della terapia fino alla risoluzione o alla stabilizzazione dei risultati, l'adeguamento della dose o l'interruzione definitiva.^{3,4}

radiologi dovrebbero riportare chiaramente il grado delle lesioni ARIA e raccomandare una risonanza magnetica di controllo, tenendo presente che gli operatori sanitari responsabili del trattamento potrebbero optare per un approccio più conservativo rispetto al minimo richiesto dalla scheda tecnica del prodotto.

Case 1: Summary

- ▲ Each copy of the ApoE4 allele increases risk of ARIA (likelihood of underlying CAA)
- ▲ **Even if the findings look “bad” we need to use the standardized grading scale**
Any time ARIA is new or worsening, we need to call the team so they can reassess symptoms and potentially pause therapy
- ▲ We should include in our reports the recommendation to continue monitoring MRIs until ARIA-E has completely resolved and ARIA-H has stabilized
- ▲ Symptoms for this patient: None
- ▲ Management: Infusions on hold, will get monthly MRIs

Caso 1: Sintesi e punti chiave

Dott.ssa Benzinger:

Questo caso offre diversi spunti di riflessione.

Questa paziente presentava un allele APOE4, quindi sappiamo fin dall'inizio che ha un rischio maggiore di ARIA rispetto alla popolazione generale.

Questo caso fornisce un ottimo esempio di come i sistemi di punteggio possano non coincidere con la percezione intuitiva della gravità di una lesione da parte del radiologo. Ciò sottolinea ulteriormente l'importanza dell'applicazione di sistemi di classificazione standardizzati, poiché l'identificazione e la classificazione da parte del radiologo sono fondamentali per la gestione clinica.

Inoltre, i radiologi dovrebbero esprimere chiaramente la necessità di eseguire esami di controllo anche quando la terapia è sospesa,

poiché i pazienti sono comunque a rischio di progressione della malattia, sebbene non continuino a ricevere la terapia ATT.

In questo caso, la paziente era asintomatica, ma il team clinico ha deciso di sospendere l'infusione a causa del coinvolgimento di due aree distinte, entrambe caratterizzate da emorragie. Questo dimostra che la gestione può essere personalizzata e più cauta di quanto potrebbe indicare il protocollo.

Case 2: Eligibility (Baseline)

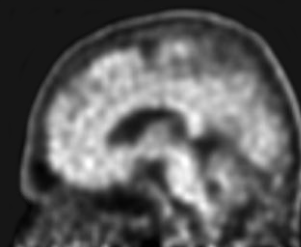
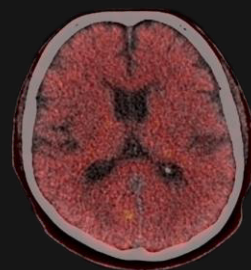
- 74-yr-old male with gradual onset memory loss
 - Lives with spouse; does home repairs, just installed a new thermostat; driving independently
 - MMSE 23/30
 - CDR 0.5

- Anticoagulants: None
- Antiplatelets: Aspirin 81 mg
- ApoE 3/4

- PET scan

What are the key clinical eligibility factors?

**Florbetapir amyloid PET:
What are the findings?**



Images provided by Dr Tammie Benzinger.

Slide credit:
deceraclinical.com/education

17

Caso 2: Percorso tipico del paziente

Caso 2: Requisiti di idoneità

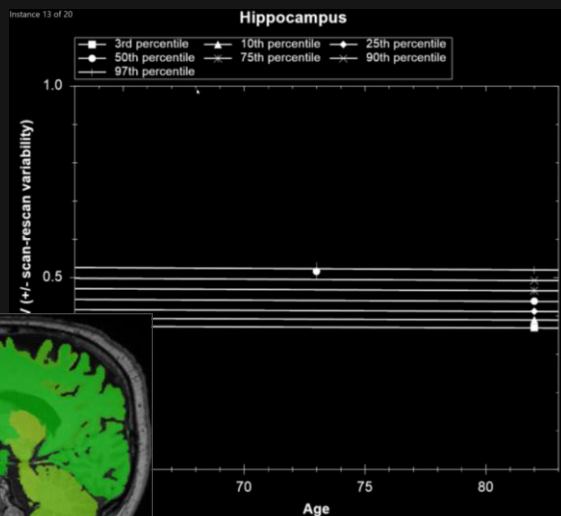
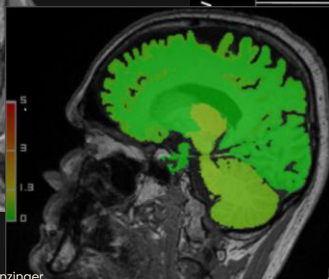
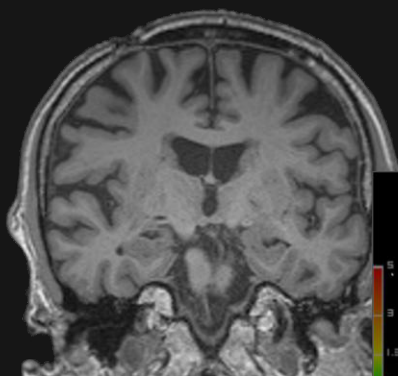
Dott.ssa Benzinger:

Il nostro prossimo caso è più semplice del primo. Si tratta di un uomo di 74 anni che riferisce una perdita di memoria a insorgenza graduale. Vive a casa con la moglie, si occupa di piccole riparazioni domestiche, ha installato di recente un nuovo termostato e guida autonomamente. Il suo punteggio MMSE era di 23/30, quindi un po' più avanzato rispetto al primo caso, ma comunque entro i limiti accettabili per la terapia, e il suo CDR era di 0,5. Tra i farmaci che assume non ci sono anticoagulanti, ma assume 81 mg di aspirina al giorno. È inoltre portatore eterozigote dell'allele APOE4, quindi possiede un allele APOE4. È stato sottoposto a una PET con florbetapir per la ricerca dell'amiloide, che ha dato esito positivo con un accumulo nella corteccia e assenza nel cervelletto.

Un fattore clinico fondamentale è che al momento vive in modo

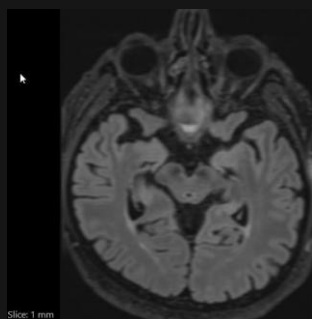
molto autonomo. I suoi sintomi sono lievi. È risultato positivo al biomarcatore amiloide, requisito necessario per la terapia ATT. Presenta un rischio leggermente elevato di ARIA a causa del suo allele APOE4. Il paziente assume un farmaco antiaggregante piastrinico, ma negli Stati Uniti l'assunzione di aspirina è consentita in concomitanza con queste terapie.

Case 2: Baseline MRI

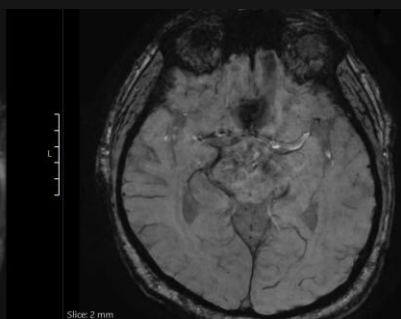


Case 2: Baseline MRI

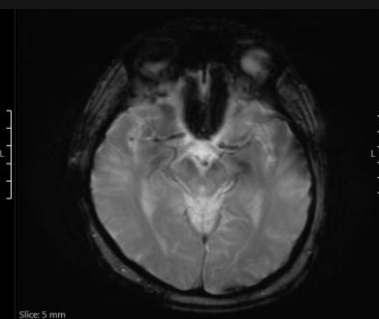
FLAIR



SWI



GRE/T2*

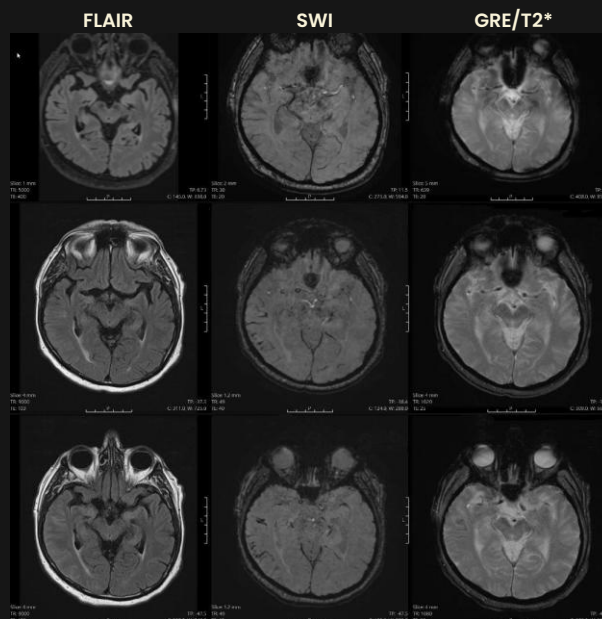


Caso 2: RM iniziale

Dott.ssa Benzinger:

Questo è un altro caso in cui la risonanza magnetica cerebrale appare quasi normale; le sequenze FLAIR, SWI e GRE/T2* risultano tutte nella norma. I valori volumetrici del cervello sono normali e, in effetti, i volumi dell'ippocampo sono addirittura superiori alla norma, senza alcuna atrofia. Un osservatore attento potrebbe notare un precedente foro di trapano, il che spingerebbe a chiedere chiarimenti in merito al motivo della precedente craniotomia.

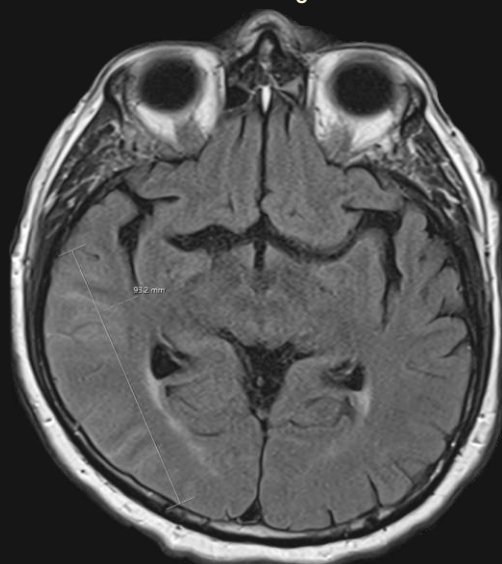
Case 2: Monitoring



Images provided by
Dr Tammie Benzinger.

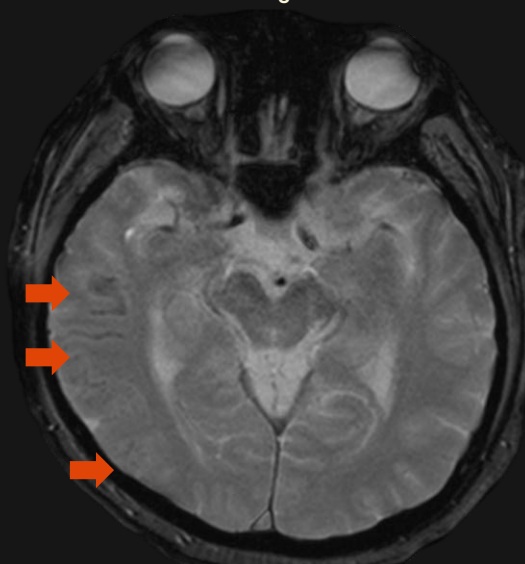
Slide credit:
deceraclinical.com/education 20

Monitoring FLAIR



Images provided by Dr Tammie Benzinger.

Monitoring SWI



Slide credit:
deceraclinical.com/education 21

Caso 2: Rilevamento di ARIA

Dott.ssa Benzinger.

Dopo l'inizio della terapia ATT, la risonanza magnetica di monitoraggio ha rivelato una nuova iperintensità nella sequenza FLAIR che interessava un'unica regione relativamente ampia (>9 cm), con ampliamento dei solchi e lievi effusioni solcali, compatibile con ARIA-E. Nella stessa regione, la sequenza SWI ha evidenziato una perdita di segnale compatibile con la siderosi superficiale. Senza un attento confronto con lo studio precedente, questi risultati potrebbero facilmente passare inosservati.

Case 2

ARIA MRI Classification Criteria (PI)

ARIA Type	Radiographic Severity		
	Mild	Moderate	Severe
ARIA-E	FLAIR hyperintensity confined to sulcus and/or cortex/subcortex white matter in 1 location <5 cm	FLAIR hyperintensity 5-10 cm in single greatest dimension, or more than 1 site of involvement, each measuring <10 cm	FLAIR hyperintensity >10 cm with associated gyral swelling and sulcal effacement; 1 or more separate/independent sites of involvement may be noted
ARIA-H microhemorrhage	≤4 new incident microhemorrhages	5-9 new incident microhemorrhages	10 or more new incident microhemorrhages
ARIA-H superficial siderosis	1 new* focal area of superficial siderosis	2 new focal areas of superficial siderosis	>2 new focal areas of superficial siderosis

*Includes new or worsening superficial siderosis.



Lecanemab PI, Donanemab PI.

Slide credit:
deceraclinical.com/education

22

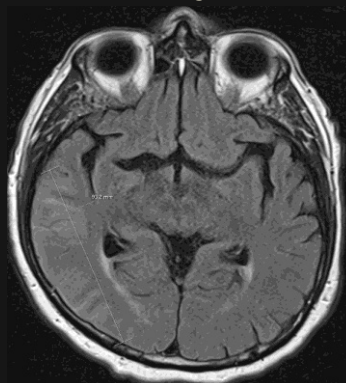
Caso 2: Classificazione delle ARIA

Dott.ssa Benzinger.

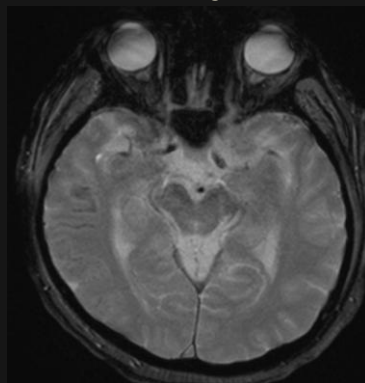
Per quanto riguarda la classificazione delle ARIA, si osserva una singola area di dimensioni superiori a 9 cm nella sequenza FLAIR e, a un esame attento, si notano un ampliamento dei solchi e persino alcune piccole effusioni solcali. Nelle stesse regioni delle ARIA in cui si riscontrano effusioni solcali, si osserva una perdita di segnale nella sequenza di suscettibilità magnetica, indicativa di un lieve inizio di siderosi. L'anomalia rilevata con la tecnica FLAIR è classificata come moderata perché inferiore a 10 cm. Tuttavia, la presenza di 3 aree di siderosi colloca questo caso nella categoria ARIA-H grave.

Case 2: ARIA-E Effusion on Head CT

Monitoring FLAIR



Monitoring SWI



Head CT



Images provided by Dr Tammie Benzinger.

Slide credit:
deceraclinical.com/education 23

Caso 2: Possibili rischi della TAC cranica

Dott.ssa Benzinger.

Questo caso è stato inizialmente valutato da un radiologo con scarsa familiarità con le ARIA, il quale, avendo riscontrato la siderosi e le effusioni solcali, ha ipotizzato che il paziente potesse presentare un'emorragia subaracnoidea e ha quindi deciso di prescrivere una tomografia computerizzata (TAC) cerebrale.

Non è necessaria una TAC cranica quando questi risultati sono riconosciuti come quadro clinico classico delle ARIA. La procedura corretta consiste nell'informare il medico curante affinché valuti i sintomi e l'applicazione accurata della scala di classificazione sulla base di tali sintomi, in modo da contribuire a orientare la gestione del caso.

A un esame attento, la stessa effusione solcale osservata alla risonanza magnetica risulta visibile anche nella TAC cranica come una piccola area grigia all'interno del solco.

Dott. Lövblad:

È inoltre importante sottolineare che, se il sangue non è del tutto fresco, potrebbe non risultare altrettanto evidente in una TAC rispetto alle sequenze combinate della risonanza magnetica, e questo è un aspetto fondamentale.

Dott.ssa Benzinger:

Infatti, se un paziente si presenta al pronto soccorso con mal di testa o altri sintomi tipici di ARIA, molti servizi di pronto soccorso non dispongono delle attrezzature necessarie per eseguire una risonanza magnetica; tuttavia, se si effettuasse solo una TAC cranica, si rischierebbe di non individuare il problema. È importante riconoscere che le sequenze di risonanza magnetica rappresentano gli esami più indicati per i pazienti sottoposti a terapia ATT.

Case 2: Lessons Learned

- Correct diagnosis:
 - Moderate ARIA-E
 - Severe ARIA-H siderosis
- You do not need a CT or CTA to work up ARIA
- If you modify the templates you will get the diagnosis and classification wrong

Caso 2: Lezioni apprese

Dott.ssa Benzinger:

La lezione fondamentale che si può trarre da questo caso è il riconoscimento di routine dell'aspetto delle ARIA. In assenza di un'anamnesi clinica completa, le ARIA dovrebbero essere prese in considerazione in tutti i pazienti anziani, data la prevalenza della malattia di Alzheimer. Un'altra lezione è che in questi casi non è necessaria una TAC cranica o un'angio-TAC.

Nel nostro sistema abbiamo creato dei modelli predefiniti per la refertazione di questi esami, che vengono generati automaticamente; ad esempio, se si seleziona semplicemente il numero 3 per la siderosi, verrà segnalato un caso grave di ARIA-H. Ma se il modello viene modificato o viene caricato il modello sbagliato, il radiologo che leggerà le immagini giungerà a una conclusione errata. Si tratta di un'importante lezione pratica da tenere presente.

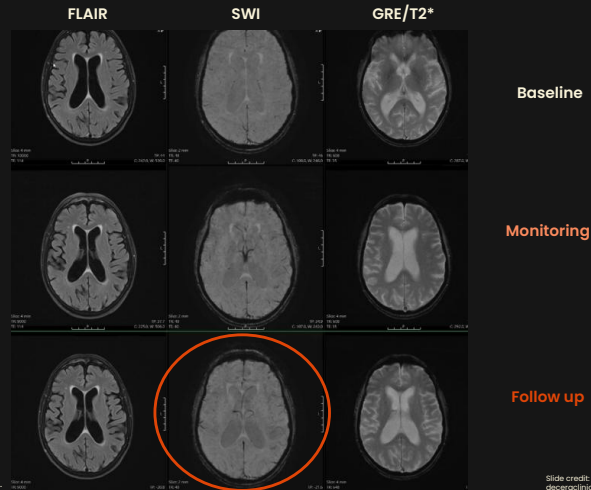
In questo caso, la diagnosi radiologica ottimale sarebbe stata quella di riconoscere il quadro radiologico come caratteristico di ARIA, assegnare il grado di gravità appropriato e comunicare tempestivamente i risultati al medico curante per la correlazione clinica, anziché ricorrere immediatamente alla TAC per la valutazione di una possibile emorragia.

Questo illustra due punti chiave:

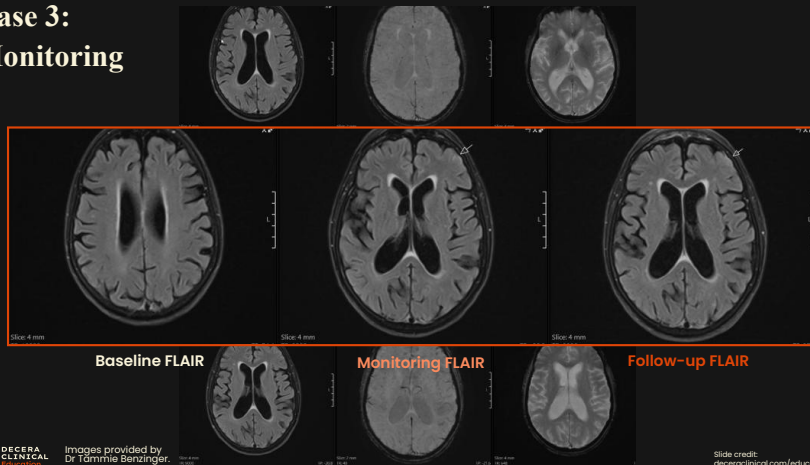
La diagnosi di ARIA si basa principalmente sulla risonanza magnetica; la tomografia computerizzata (TAC) e l'angio-TAC non sono necessarie per individuare le caratteristiche tipiche delle ARIA e potrebbero non evidenziare le anomalie rilevanti.

Quando un paziente che sta ricevendo una terapia ATT si presenta al pronto soccorso con sintomi come mal di testa, si dovrebbe sospettare una sintomatologia causata dalle ARIA e si dovrebbe richiedere una risonanza magnetica, che comprenda le sequenze FLAIR e SWI.

Case 3: Monitoring



Case 3: Monitoring



Case 3

ARIA MRI Classification Criteria (PI)

ARIA Type	Radiographic Severity		
	Mild	Moderate	Severe
ARIA-E	FLAIR hyperintensity confined to sulcus and/or cortex/subcortex white matter in 1 location <5 cm	FLAIR hyperintensity 5-10 cm in single greatest dimension, or more than 1 site of involvement, each measuring <10 cm	FLAIR hyperintensity >10 cm with associated gyral swelling and sulcal effacement; 1 or more separate/independent sites of involvement may be noted
ARIA-H microhemorrhage	≤4 new incident microhemorrhages	5-9 new incident microhemorrhages	10 or more new incident microhemorrhages
ARIA-H superficial siderosis	1 new* focal area of superficial siderosis	2 new focal areas of superficial siderosis	>2 new focal areas of superficial siderosis

*Includes new or worsening superficial siderosis.

Caso 3: Rilevamento retrospettivo di ARIA non rilevate

Caso 3: Rilevamento di ARIA lievi e retrospettivo

Dott.ssa Benzinger:

Questo caso rappresenta un nuovo paziente in terapia ATT. Come negli altri casi, disponiamo di sequenze FLAIR, SWI e GRE/T2*. I risultati qui riportati sono molto sfumati. Osservate l'immagine al centro in basso, cerchiata in rosso. Nel lobo frontale sinistro si può osservare una lieve oscurità o una perdita di segnale, un dato nuovo rispetto alle immagini della valutazione iniziale. Un esame accurato rivela la presenza di una effusione e di un edema di lieve entità. Questa ARIAE non è stata rilevata durante la visita di monitoraggio intermedia.

Il paziente ha sviluppato siderosi nella stessa sede, anomalia riscontrata al successivo controllo, il che ha portato a una revisione retrospettiva e al riconoscimento della lieve anomalia già presente nell'esame precedente. In questo caso, il paziente presentava una forma lieve di ARIA-E alla visita precedente e in seguito ha sviluppato anche una forma lieve di ARIA-H.

Case 3: Lessons Learned

- ▲ Correct diagnosis:
 - Mild ARIA-E (missed in May and June)
 - Later developed mild ARIA-H MCH in the same region (identified in Sept, missed in June, July, and August)
- ▲ Look for change from BASELINE in addition to the most recent prior
- ▲ Don't trust the report from the prior radiologist

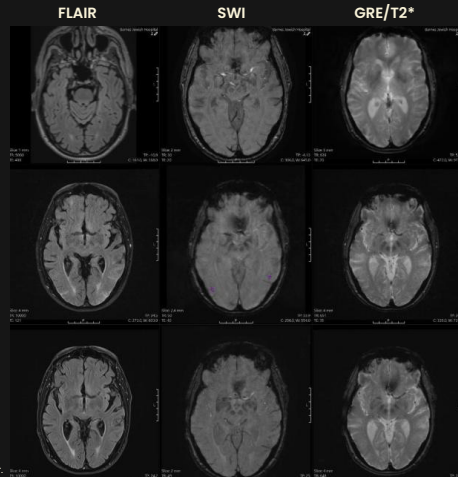
Caso 3: Lezioni apprese

Dott.ssa Benzinger:

I radiologi possono trovarsi di fronte a casi in cui la diagnosi di ARIA viene formulata a posteriori; è importante comunicare tali risultati al team clinico per segnalare l'aumento del rischio di episodi futuri. Poiché i cambiamenti possono essere gradualmente nel tempo, è fondamentale esaminare non solo l'esame precedente, ma anche lo studio iniziale, anche quando sono disponibili più dati temporali.

Se un precedente referto descriveva lo studio come normale, ciò non significa necessariamente che non fossero presenti anomalie; un'attenta revisione indipendente rimane essenziale. I radiologi dovrebbero mantenere un elevato indice di sospetto; se l'anomalia ARIA non viene rilevata con una frequenza coerente con le aspettative (ad esempio, circa un caso ogni cinque risonanze magnetiche eseguite su pazienti trattati), è probabile che venga sottovalutata.

Case 4: Monitoring



Baseline

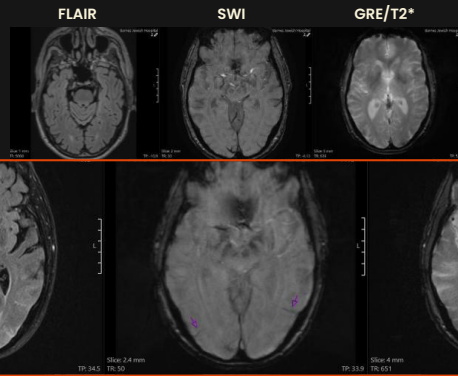
Monitoring

Follow-up

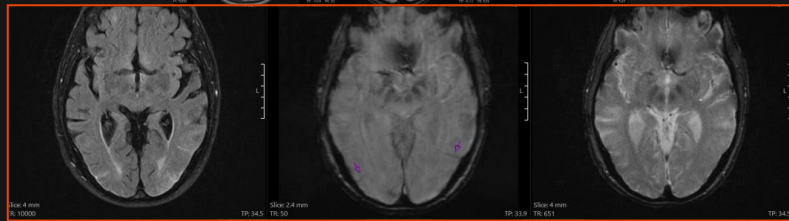
DECERA CLINICAL
Education Images provided by
Dr Tammie Benzinger.

Slide credit:
deceraclinical.com/education 29

Case 4: Monitoring



Baseline



Monitoring FLAIR

Monitoring SWI

Monitoring GRE/T2*

DECERA CLINICAL
Education Images provided by
Dr Tammie Benzinger.

Slide credit:
deceraclinical.com/education 30

Case 4

ARIA MRI Classification Criteria (PI)

ARIA Type	Radiographic Severity		
	Mild	Moderate	Severe
ARIA-E	FLAIR hyperintensity confined to sulcus and/or cortex/subcortex white matter in 1 location <5 cm	FLAIR hyperintensity 5-10 cm in single greatest dimension, or more than 1 site of involvement, each measuring <10 cm	FLAIR hyperintensity >10 cm with associated gyral swelling and sulcal effacement; 1 or more separate/independent sites of involvement may be noted
ARIA-H microhemorrhage	≤4 new incident microhemorrhages	5-9 new incident microhemorrhages	10 or more new incident microhemorrhages
ARIA-H superficial siderosis	1 new* focal area of superficial siderosis	2 new focal areas of superficial siderosis	>2 new focal areas of superficial siderosis

*Includes new or worsening superficial siderosis

DECERA CLINICAL
Education Lecanemab PI, Donanemab PI.

Slide credit:
deceraclinical.com/education 31

Casi 4-7: Esempi nel flusso di lavoro

Caso 4: ARIA-E e ARIA-H moderate

Dott.ssa Benzinger:

Questo è un chiaro esempio di come l'edema e le effusioni visibili nella sequenza FLAIR presentino riscontri simili nella sequenza SWI per la siderosi. Le frecce viola nelle immagini ingrandite indicano le aree di interesse; anche in questo caso, i due risultati si riscontrano nelle stesse regioni cerebrali.

La classificazione ARIA-E è moderata, poiché erano presenti due aree distinte, ciascuna di dimensioni inferiori a 10 cm. Per quanto riguarda la classificazione ARIA-H, sono state riscontrate due aree di siderosi, pertanto anche in questo caso il grado è moderato. La nostra procedura prevederebbe di informare il team clinico, documentare la classificazione nel nostro referto e raccomandare una risonanza magnetica di controllo per valutare se vi sia stabilizzazione o progressione della patologia. Il team clinico valuterà i sintomi e

determinerà se la terapia debba essere sospesa in base all'algoritmo di trattamento. Quando un caso rientra nella categoria di gravità moderata, la terapia viene in genere sospesa fino alla risoluzione/stabilizzazione delle ARIA.

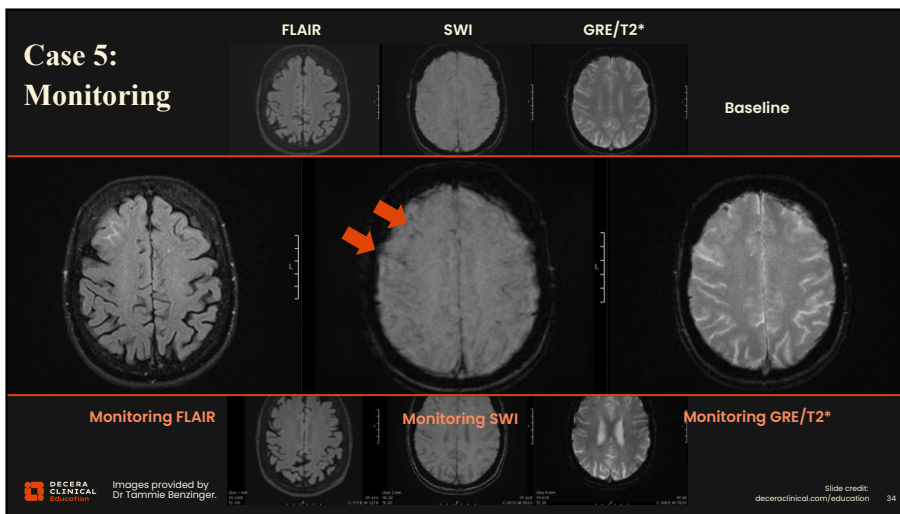
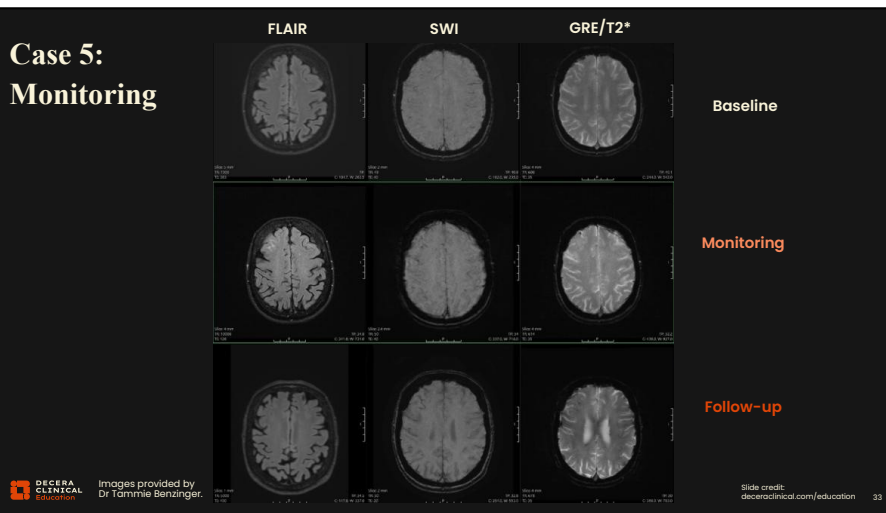
Case 4: Lessons Learned

- Moderate ARIA-E (correctly identified)
- Moderate ARIA-H Siderosis (identified only in retrospect – did not see the finding initially)

Caso 4: Lezioni apprese

Dott.ssa Benzinger:

Questo caso ci ricorda l'importanza della comunicazione all'interno del team sanitario, in particolare da parte del radiologo, nei casi in cui l'interruzione del trattamento possa essere nell'interesse del paziente. Inoltre, dimostra che, in presenza di edema visibile, i radiologi dovrebbero effettuare una ricerca mirata di microemorragie o siderosi localizzate nella stessa area, poiché queste potrebbero inizialmente passare inosservate.



Case 5

ARIA MRI Classification Criteria (PI)

ARIA Type	Radiographic Severity		
	Mild	Moderate	Severe
ARIA-E	FLAIR hyperintensity confined to sulcus and/or cortex/subcortex white matter in 1 location <5 cm	FLAIR hyperintensity 5-10 cm in single greatest dimension, or more than 1 site of involvement, each measuring <10 cm	FLAIR hyperintensity >10 cm with associated gyral swelling and sulcal effacement; 1 or more separate/independent sites of involvement may be noted
ARIA-H microhemorrhage	≤4 new incident microhemorrhages	5-9 new incident microhemorrhages	10 or more new incident microhemorrhages
ARIA-A superficial siderosis	1 new* focal area of superficial siderosis	2 new focal areas of superficial siderosis	>2 new focal areas of superficial siderosis

*Includes new or worsening superficial siderosis

DECERA CLINICAL Education Lecanemab PI, Donanemab PI Slide credit: deceraclinical.com/education 35

Caso 5: Monitoraggio delle ARIA e TAC

Dott.ssa Benzinger.

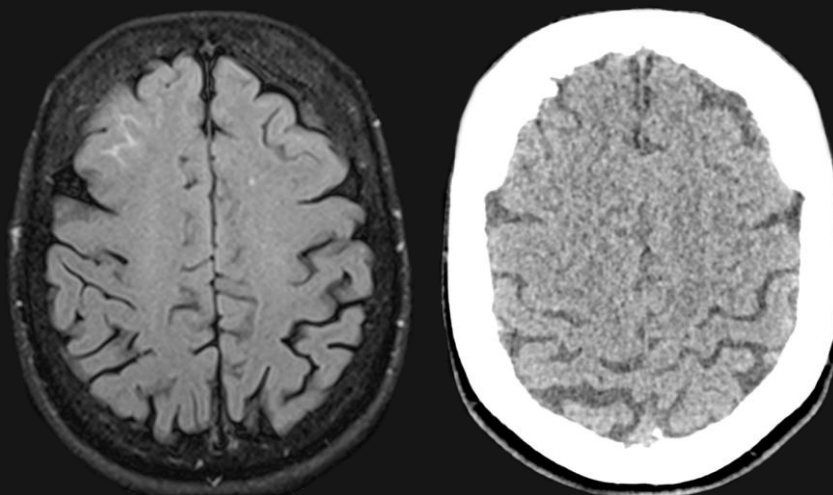
In questo caso, l'edema vasogenico nel lobo frontale destro risulta più visibile nell'immagine ingrandita. Il fattore determinante è che si riscontra anche una leggera perdita di segnale nella sequenza SWI, e il confronto con i dati di partenza conferma che non si tratta semplicemente di vene in quella zona, bensì di un nuovo cambiamento.

Ai fini della classificazione, ciò è compatibile con ARIA-E lievi, accompagnate da una nuova perdita del segnale di suscettibilità che indica ulteriori microemorragie, classificate come ARIA-H moderate in base al numero di lesioni. Il protocollo prevede di contattare telefonicamente il team clinico, valutare i sintomi e raccomandare un'ulteriore esame di controllo.

Case 5

ARIA is not easily identified on a head CT

CT and CTA are NOT indicated



Images provided by
Dr Tammie Benzinger.

Slide credit:
deceraclinical.com/education 36

Caso 5: ARIA non visibili alla TAC cranica e all'angio-TAC

Dott.ssa Benzinger.

Questo è un altro caso in cui la TAC cranica non è riuscita a evidenziare chiaramente l'edema o le alterazioni emorragiche. Non è così evidente come si potrebbe pensare. Ciò evidenzia che la TAC non è abbastanza sensibile per rilevare i tipici segni delle ARIA e che la risonanza magnetica è da preferire per la diagnosi e il follow-up.

Case 5: Lessons Learned

- Mild ARIA-E (saw the finding, but missed the diagnosis)
- Moderate ARIA-H siderosis (missed 1 of the 2)
- Head CT is not indicated

Caso 5: Lezioni apprese

Dott.ssa Benzinger:

Si è trattato di un altro caso in cui alcuni riscontri sono sfuggiti al radiologo che aveva effettuato l'esame iniziale. È stato riscontrato un edema, ma non è stato identificato come ARIA. Questo caso illustra come i radiologi possano riconoscere correttamente l'edema, ma non collegarlo alle ARIA nel contesto della terapia ATT. È fondamentale fornire una formazione adeguata e garantire una comunicazione chiara riguardo allo stato terapeutico del paziente, affinché i radiologi possano classificare e valutare correttamente le lesioni ARIA, qualora fossero presenti.

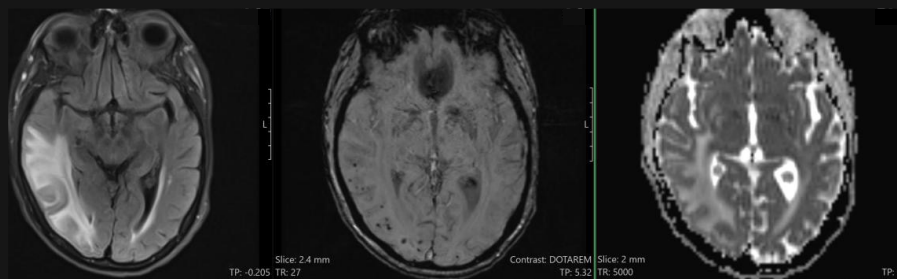
Case 6

- Patient presents to the ED after an MVC, visiting family over the holidays
- No medical records are available



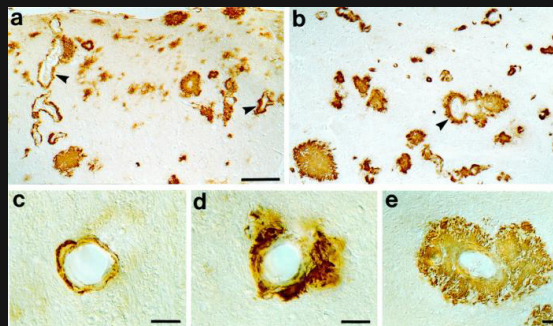
Case 6

What is the differential diagnosis?



Case 6

- Cerebral amyloid angiopathy related inflammation (CAA-RI)
- If they have "ARIA" but have not received anti-amyloid immunotherapy, think about CAA-RI



Cerebral amyloid angiopathy: Aβ staining in mouse brain

Caso 6: Differenze tra ARIA e CAA

Dott.ssa Benzinger:

In questo caso abbiamo un paziente giunto al pronto soccorso in seguito a un incidente stradale. Era in visita dai suoi familiari, e proveniva da fuori città, e non disponiamo delle sue cartelle cliniche.

Una TAC cranica evidenzia un edema vasogenico multifocale e alcune iperintensità focali che fanno sospettare anche un'emorragia.

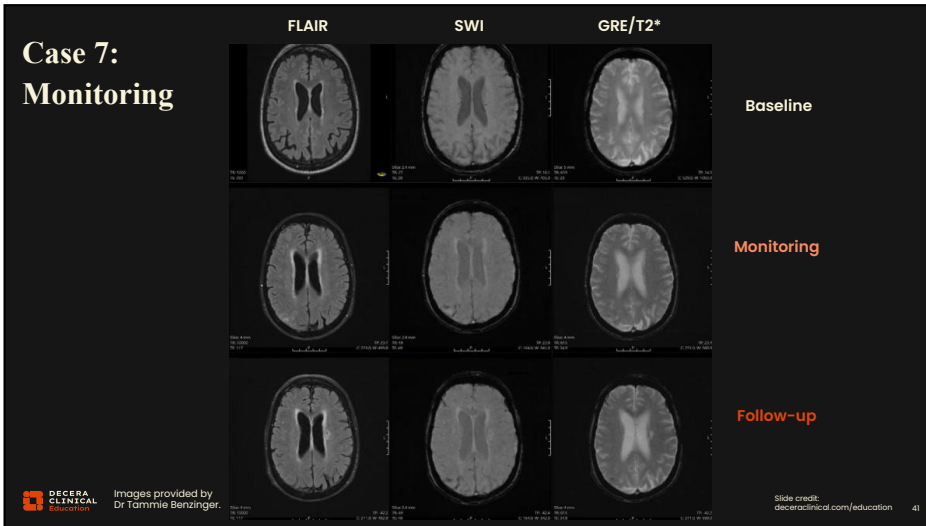
Una risonanza magnetica cerebrale, comprensiva di protocolli di diffusione, non mostra alcuna anomalia della diffusione. La diffusione è inclusa in questi protocolli perché i sintomi dell'ictus e i riscontri di edema possono sovrapporsi. Si osservano estese aree di edema vasogenico nei lobi temporale e occipitale destro, oltre a numerose microemorragie.

Nella diagnosi differenziale, è importante considerare che il paziente si presenta al pronto soccorso e che non disponiamo di un'anamnesi.

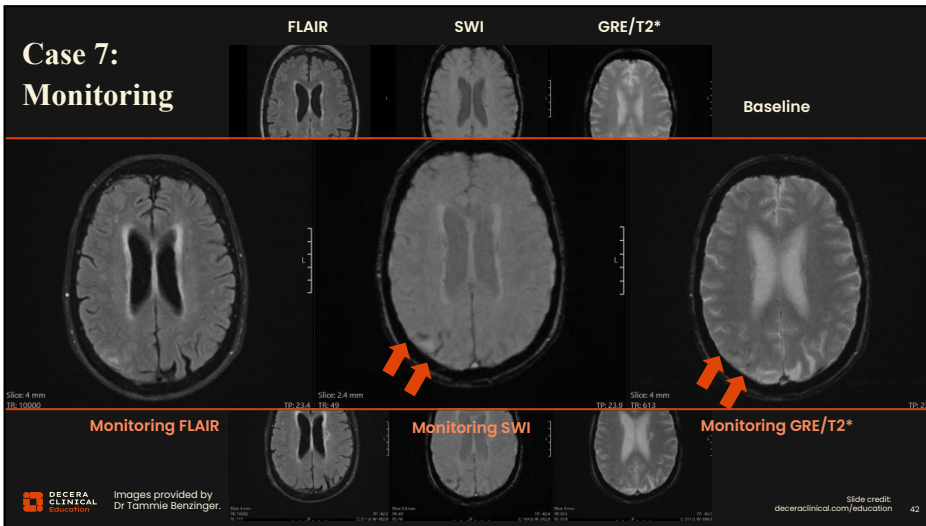
Non sappiamo se stia ricevendo terapie ATT ma sappiamo che potrebbe aver subito un trauma a seguito dell'incidente stradale.

In questo caso, la diagnosi è CAA. Questo caso ci ricorda che, qualora si osservasse in un paziente non sottoposto a terapia ATT un quadro clinico che suggerisce una diagnosi di ARIA, è possibile prendere in considerazione la CAA come diagnosi alternativa. I depositi di amiloide vascolare, responsabili di gran parte delle alterazioni visibili alla risonanza magnetica, rappresentano un meccanismo comune alle CAA e alle ARIA.¹³

Case 7: Monitoring



Case 7: Monitoring



Case 7

ARIA MRI Classification Criteria (PI)

ARIA Type	Radiographic Severity		
	Mild	Moderate	Severe
ARIA-E	FLAIR hyperintensity confined to sulcus and/or cortex/subcortex white matter in 1 location <5 cm	FLAIR hyperintensity 5-10 cm in single greatest dimension, or more than 1 site of involvement, each measuring <10 cm	FLAIR hyperintensity >10 cm with associated gyral swelling and sulcal effacement; 1 or more separate/independent sites of involvement may be noted
ARIA-H microhemorrhage	≤4 new incident microhemorrhages	5-9 new incident microhemorrhages	10 or more new incident microhemorrhages
ARIA-H superficial siderosis	1 new* focal area of superficial siderosis	2 new focal areas of superficial siderosis	>2 new focal areas of superficial siderosis

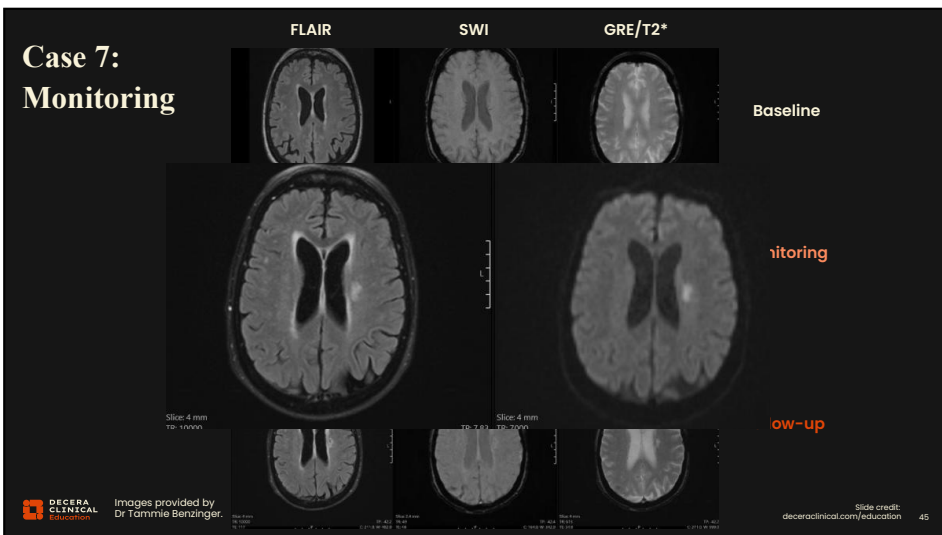
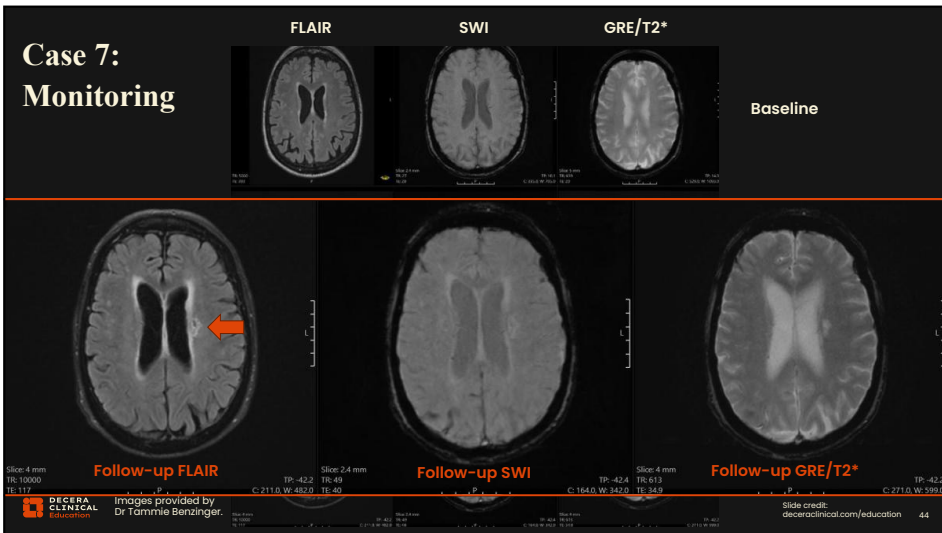
*Includes new or worsening superficial siderosis

Caso 7: Rilevamento di ARIA durante il monitoraggio

Dott.ssa Benzinger:

L'ultimo caso prevede la solita procedura articolata in tre visite: visita iniziale, visita di monitoraggio e visita di follow-up per un paziente in terapia con ATT.

All'esame si osservano, in sequenza, un edema vasogenico ed effusioni solcali sulla sequenza FLAIR, seguiti da riscontri sulla sequenza SWI e, in misura molto lieve, anche sulla sequenza GRE/T2*. I risultati sono compatibili con ARIA-E lieve e ARIA-H moderata con 2 aree di siderosi.



Caso 7: Infarti e siderosi pregressa

Dott.ssa Benzinger.

Un altro importante elemento da sottolineare è emerso da un'altra risonanza magnetica nel centro semiovale sinistro. Si osserva una lesione con iperintensità nella sequenza FLAIR, ma con soppressione centrale, che non corrisponde alla sede della lesione ARIA del paziente. E infatti, esaminando gli altri esami, si nota che quando si è manifestata quell'iperintensità nella sequenza FLAIR, era presente una limitazione della diffusione. Questa è una distinzione importante. Le aree di infarto e le lesioni ARIA presentano molte caratteristiche comuni nelle immagini FLAIR. Tuttavia, non vi sono limitazioni nella diffusione nei casi di ARIA e l'edema associato al disturbo si risolve con il tempo. In questo caso, il paziente presentava entrambi i processi contemporaneamente.

Nella fila centrale, l'iperintensità occipitale destra associata alla siderosi, rilevata nella sequenza FLAIR, si risolve alla visita di controllo. Il riscontro nella sostanza bianca periventricolare sinistra corrisponde

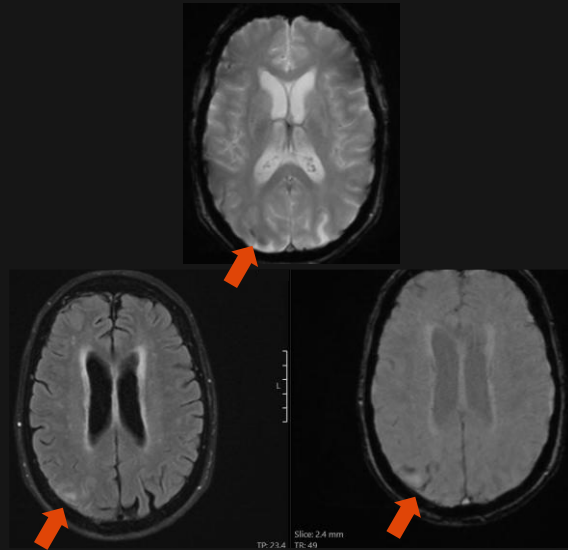
all'infarto rilevato durante una visita precedente. Ciò evidenzia la necessità di prestare attenzione a entrambi questi aspetti e di distinguere le ARIA dall'infarto; un infarto è diverso dalle ARIA e richiede una valutazione standard dell'ictus.

Un altro dato emerso in questo caso è che nella primissima scansione di riferimento si osserva un'area di siderosi superficiale, che corrisponde esattamente al punto in cui in seguito si svilupperà una lesione ARIA. Ciò rafforza l'importanza di documentare attentamente la siderosi superficiale durante la lettura della risonanza magnetica iniziale. Inoltre, durante il monitoraggio dei pazienti, le aree in cui è stata riscontrata in precedenza una siderosi rappresentano regioni importanti, da esaminare attentamente alla ricerca di lievi segni di nuove ARIA.

Case 7:

Lessons Learned

- Baseline siderosis predicts future ARIA (underlying CAA)
- ARIA-E will resolve on FLAIR
- AD and vascular dementia commonly coexist; the 2nd lesion was an infarct
- Patients commonly have more than 1 problem



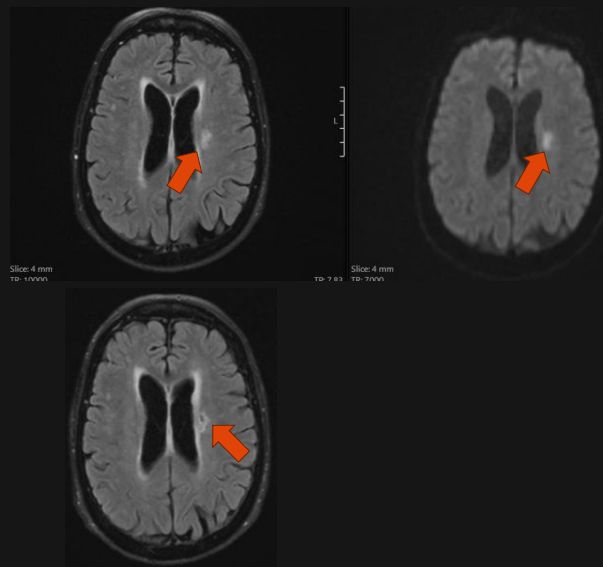
Images provided by Dr Tammie Benzinger.

Slide credit:
deceraclinical.com/education 47

Case 7:

Lessons Learned

- Baseline siderosis predicts future ARIA (underlying CAA)
- ARIA-E will resolve on FLAIR
- AD and vascular dementia commonly coexist; the 2nd lesion was an infarct
- Patients commonly have more than 1 problem



Images provided by Dr Tammie Benzinger.

Slide credit:
deceraclinical.com/education 48

Caso 7: Lezioni apprese

Dott.ssa Benzinger:

Questo caso ha evidenziato una siderosi all'esame iniziale e successivamente lo sviluppo di ARIA-E e ARIA-H, tutte nella stessa regione, dimostrando ancora una volta che la siderosi preesistente è predittiva di future ARIA.

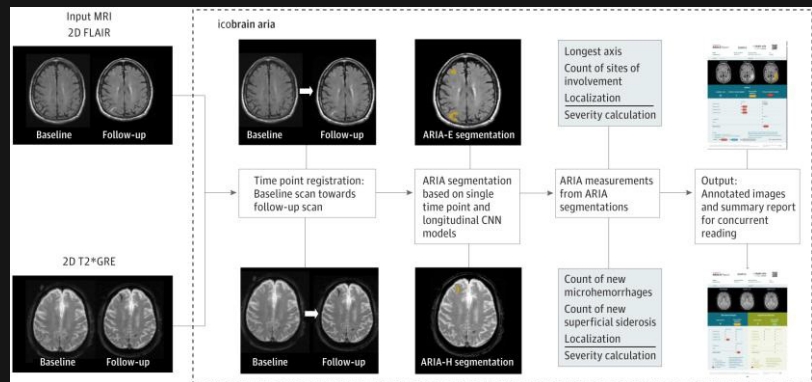
Un secondo insegnamento fondamentale è che le ARIA-E si risolvono nella sequenza FLAIR, mentre non è così per gli infarti. ARIA e infarti ischemici possono presentare caratteristiche simili nelle immagini FLAIR, per questo la sequenza DWI è fondamentale per distinguerli.

Infine, la malattia di Alzheimer e la demenza vascolare spesso coesistono, e nella maggior parte dei pazienti occorre tenere conto di diverse comorbidità. I radiologi dovrebbero sempre considerare la possibilità di altre patologie in questi pazienti. Quelli che vedete sono pazienti della pratica clinica.

AI-Assisted Neuroimaging for ARIA Detection

FDA-cleared software:

- Icobrain aria (Icometrix)
- NeuroQuant Aria (Cortechs)



Sima. JAMA Netw Open. 2024;7:e240213. <https://www.jama-networkopen.com/news-releases/fda-authorizes-icobrain-aria-cortechs-highlight-groundbreaking-neuroquant-aria-technology-in-anticipation-of-growing-market-demand-30230619.html>.
Image: CC-BY-NC-ND license.

Slide credit: deceraclinical.com/education 49

AI-Assisted Neuroimaging for ARIA Detection

- Standardized: avoids inter-reader variability
- Training datasets typically from clinical trials
 - Lack of robust datasets representing real-world settings
 - Rare phenomena not adequately represented in training
- False positives
- May have greater utility in detecting smaller or milder abnormalities

Suggested workflow:

1. Educate radiology and clinical team on strengths and weaknesses of tool
2. Perform initial read without AI
3. Review AI findings and reassess any flags
4. Final interpretation by radiologist

Neuroimaging assistito dall'IA per il rilevamento delle ARIA

Dott.ssa Benzinger:

Sono ora disponibili diversi strumenti basati sull'intelligenza artificiale (IA) a supporto dell'individuazione e del monitoraggio delle lesioni ARIA. Negli Stati Uniti, i prodotti di Icometrix e Cortechs hanno ottenuto l'approvazione della FDA.^{14,15} Questi strumenti possono aiutare i radiologi a individuare caratteristiche di imaging difficili da rilevare. In genere sono necessari almeno due esami RM e si ricorre al confronto automatico per individuare alterazioni, avvenute nel periodo di tempo intercorso che possano far sospettare la presenza di ARIA, quali nuove aree di iperintensità nella sequenza FLAIR o nuove microemorragie. Molti gruppi utilizzano questi strumenti e li trovano utili per individuare dettagli poco evidenti. Il lato negativo è che potrebbero anche generare un numero maggiore di falsi positivi o sollevare questioni relative al controllo di qualità richiedendo ulteriori approfondimenti.¹⁶⁻¹⁸ Questi strumenti non possono certamente sostituire i radiologi, ma possono sicuramente essere integrati nei flussi di lavoro di molti gruppi di radiologia. Sebbene gli

strumenti di intelligenza artificiale possano contribuire alla standardizzazione e alla riduzione dei margini di errore tra i diversi refertatori, la revisione indipendente e l'interpretazione finale da parte di un radiologo sono fondamentali.

Conclusioni e prospettive future

Dott.ssa Benzinger:

È davvero emozionante essere finalmente giunti a un momento che abbiamo atteso a lungo, con trattamenti in grado di modificare il decorso della malattia disponibili per i pazienti affetti da Alzheimer, ed è straordinario constatare quanto la radiologia sia centrale nella cura di questi pazienti. È davvero un onore e un privilegio poter partecipare a questi percorsi di trattamento dei pazienti.

Dott. Lövblad:

Sono d'accordo, è una rivoluzione entusiasmante, innanzitutto per i pazienti, ma anche per noi radiologi. Ciò significa che dovremo gestire un nuovo flusso di pazienti, il che rappresenta una sfida in termini di risorse. Qui in Svizzera, rispetto agli Stati Uniti, effettuiamo una sorta di selezione della popolazione al fine di concentrare i pazienti presso le cliniche specializzate nella memoria, almeno nella fase iniziale del trattamento. In Svizzera, come negli Stati Uniti, disponiamo di numerose apparecchiature per la diagnostica per

immagini, ma potremmo comunque dover estendere gli orari di apertura o apportare altre modifiche per accogliere questi nuovi pazienti.

Dott.ssa Benzinger:

La definizione tempestiva dei protocolli, attraverso studi specifici condotti sui dispositivi di scansione, contribuisce a garantire esami brevi e mirati. Per noi, 100 pazienti in terapia ATT significavano 1000 nuove risonanze magnetiche cerebrali da eseguire e, con l'aumentare del numero di pazienti, il numero di risonanze magnetiche continua a crescere. Ogni paziente che inizia la terapia necessita di 6 risonanze magnetiche; inoltre, per ogni paziente di questo tipo, altri 3 o 4 hanno effettuato una risonanza magnetica iniziale ma non hanno superato lo screening. Nel complesso, si tratta di un'implementazione pratica di enorme portata.

Dott. Lövblad:

È probabile che i numeri continuino a crescere, tenendo conto dell'invecchiamento della popolazione e del miglioramento dei metodi di individuazione e screening. Questo rappresenta un traguardo significativo per l'intera comunità radiologica e un'enorme opportunità per fornire supporto ai pazienti e agli operatori sanitari che si occupano di loro.

Updated Guidelines & Resources For Dementia Imaging



Alzheimer's Association (AA)/Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) Appropriate Use for Amyloid and Tau PET, 2025



American Society for Neuroradiology (ASNR) Recommendations, 2022 & 2025



American College of Radiology (ACR) Appropriateness Criteria for Dementia Imaging, 2024



European Consensus for the Diagnosis of MCI and Early AD, European Society of Neuroradiology (ESNR) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM), 2023



Treatment-related amyloid clearance (TRAC), Alzheimer's & Dementia, 2025



Swiss Society for Neuroradiology (SSNR), 2025



Slide credit:
deceraclinical.com/education 52

Linee guida e risorse per la diagnostica per immagini della demenza

Numerose organizzazioni professionali hanno sviluppato linee guida e risorse complete relative alla diagnostica per immagini della demenza e al monitoraggio delle ARIA. Queste includono:

- Alzheimer's Association/Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging Appropriate Use for Amyloid and Tau PET, 2025. [Link to: <https://acsearch.acr.org/docs/3111292/Narrative>]
- American Society for Neuroradiology Recommendations, 2022 [Link to: <https://www.ajnr.org/content/43/9/E19.abstract>] & 2025. [Link to: <https://www.ajnr.org/content/46/1/24.abstract>]
- European Consensus for the Diagnosis of MCI and Early AD, European Society of Neuroradiology and the European Association of Nuclear Medicine (EANM), 2023. [Link to: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36209379/>]
- American College of Radiology Appropriateness Criteria for Dementia Imaging, 2024. [Link to: [https://www.jacr.org/article/S1546-1440\(25\)00137-1/fulltext](https://www.jacr.org/article/S1546-1440(25)00137-1/fulltext)]

- Treatment-related amyloid clearance, Alzheimer's & Dementia, 2025. [Link to: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12657122/>]
- Swiss Society for Neuroradiology, 2025 [Link to: <https://karger.com/ndd/article/doi/10.1159/000549521/939032/Clinical-practice-recommendations-of-the-Swiss>]

la fornitura di protocolli pratici, modelli di refertazione di esempio e flussi di lavoro che gli studi di radiologia possono adottare o adattare al proprio contesto locale. L'analisi di queste risorse può aiutare i team a sviluppare approcci solidi e scalabili per il monitoraggio delle ARIA e, più in generale, per la diagnostica per immagini della demenza.

Riferimenti

1. Hampel H, Elhage A, Cho M, et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain*. 2023;146:4414-4424.
2. Lecanemab [prescribing information]. Nutley, NJ: Eisai, Inc.; 2026.
3. Donanemab [prescribing information]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2024.
4. Lecanemab [SmPC]. Frankfurt am Main, Germany: Eisai GmbH; 2025.
5. Donanemab [SmPC]. Fegersheim, France: Lilly France; 2025
6. Rafii MS, on behalf of the ALZ-NET Study Team. Longitudinal assessment of clinical and safety outcomes in participants receiving beta-amyloid targeting monoclonal antibodies: Real world therapy data from ALZ-NET. *Clinical Trials on Alzheimer's Disease*. 2025. Symposium 3.
7. Rabinovici GM, Selkoe DJ, Schindler SE, et al. Donanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2025;12:100150.
8. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2023;10:362-377.
9. Cogswell PM, Andrews TJ, Barakos JA, et al. Alzheimer disease anti-amyloid immunotherapies: imaging recommendations and practice considerations for monitoring of amyloid-related imaging abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2025;46:24-32.
10. Wiest R, Radojewski P, Liebe JM, et al. Clinical practice recommendations of the Swiss Society for Neuroradiology: neuroimaging standards for enrollment and disease monitoring in anti-amyloid immunotherapies. *Neurodegener Dis*. 2025;1-12.
11. American Society of Neuroradiology. ASNR's Alzheimer's disease and ARIA study group resources. asnr.org/education-resources/alzheimers-webinar-series/. Accessed March 17, 2026.
12. Atri A, Dickerson BC, Clevenger C, et al. The Alzheimer's Association clinical practice guideline for the diagnostic evaluation, testing, counseling, and disclosure of suspected Alzheimer's disease and related disorders (DETeCD-ADRD): Validated clinical assessment instruments. *Alzheimers Dement*. 2025;21:e14335.
13. Winkler DT, Bondolfi L, Herzig MC, et al. Spontaneous hemorrhagic stroke in a mouse model of cerebral amyloid angiopathy. *J Neurosci*. 2001;21:1619-27.

14. Icometrox. Amyloid-related imaging abnormalities. icometrix.com/amyloid-related-imaging-abnormalities. Accessed March 17, 2026.
15. Cortech.ai. Neuroquant. Brain segmentation and volumetric analysis for patients with neurodegenerative diseases. cortechs.ai/neuroquant/. Accessed March 17, 2026.
16. Sima DM, Phan TV, Van Eyndhoven S, et al. Artificial intelligence assistive software tool for automated detection and quantification of amyloid-related imaging abnormalities. *JAMA Netw Open*. 2024;7: e2355800.
17. Petrella JR, Liu AJ, Wang LA, et al. AI-assisted detection of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): promise and pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2026;47:289-292.
18. Christodoulou RC, Papageorgiou PS, Sarquis MD, et al. From lesion to decision: AI for ARIA detection and predictive imaging in Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. 2025;13:2739.