

AVENÇOS EN EL DIAGNÒSTIC DE LA DEMÈNCIA . “APLICABILITAT EN EL PACIENT D’EDAT AVANÇADA”.

Dr Albert Lladó Plarrumaní

Unitat d’Alzheimer i altres trastorns cognitius
Servei de Neurologia, ICN
Hospital Clínic i Universitari de Barcelona

Barcelona, 23 de novembre de 2018

***II Jornada de casos clínics en demència per a residents
SOCIETAT CATALANA DE GERIATRIA I GERONTOLOGIA***

ÍNDICE

- Enfermedad Alzheimer:
 - Criterios diagnósticos clínicos NINDS-ADRDA y nuevos conocimientos
 - Biomarcadores de EA
 - Nuevos Criterios diagnósticos
 - Nuestra experiencia
- Demencia Frontotemporal
- Conclusiones

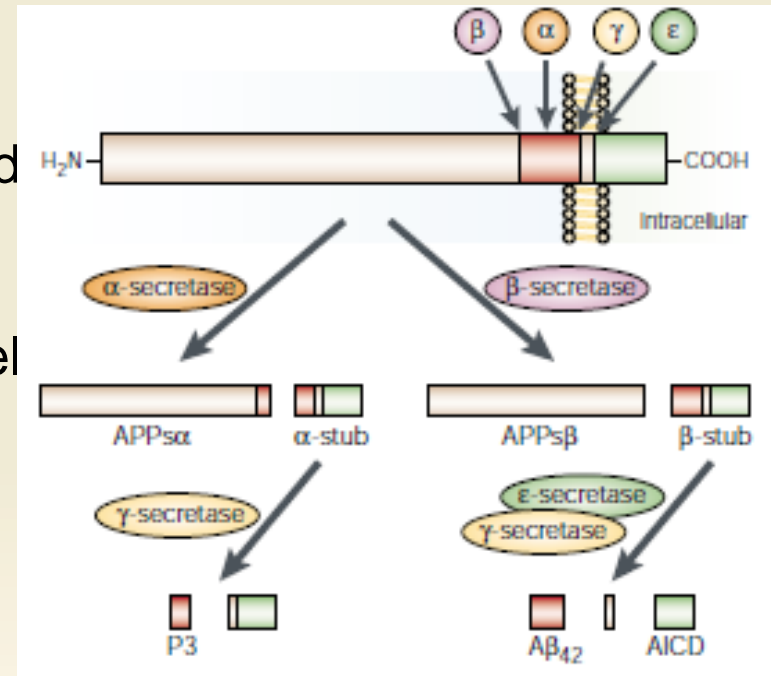
EPIDEMIOLOGÍA

- Es la causa más frecuente de demencia neurodegenerativa en los países desarrollados
- Su prevalencia se incrementa con la edad
- Prevalencia: - 0.6 %-1% entre 65-69 años
 - alrededor del 30% edades => 90 años.
- EA de inicio precoz (<65 años) es poco frecuente (1-3% de los casos).

ETIOLOGÍA

1. La etiología de la EA es desconocida, si bien se considera una enfermedad de causa multifactorial y compleja, con la edad como factor de riesgo más importante.

2. Hipótesis de la cascada amiloide: papel central del péptido A β amiloide. Así, existiría un desequilibrio crónico entre la producción y la eliminación del péptido A β amiloide y su acumulo iniciaría una compleja cascada que acabaría con la perdida neuronal.



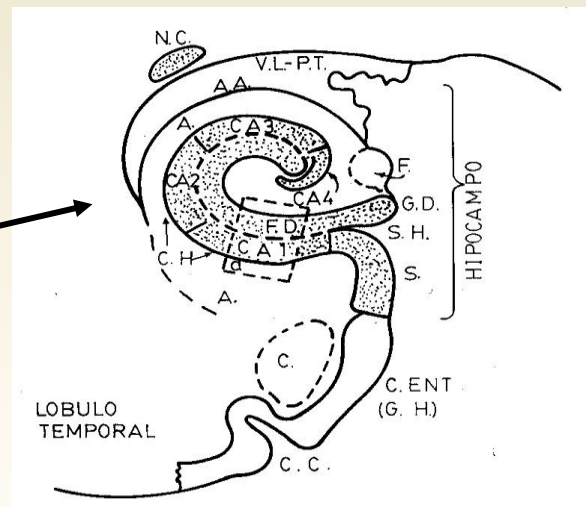
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Fase inicial

Derivadas de la alteración del hipocampo y del corteza entorrinal

- Dificultades para recordar hechos recientes
- Dificultades de orientación temporal
- Dificultades para el almacenamiento de nuevos recuerdos

Derivadas del corteza temporal

- Pérdida de información semántica (antigua)
- Dificultades para denominar



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Fase moderada

Lóbulo Temporal



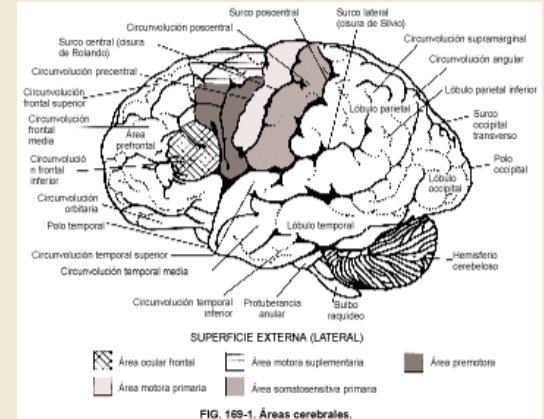
Degeneración de ÁREAS temporo-parietales

CORTEZA POSTERIOR IZQUIERDO:

- agrafia (alteración lenguaje escrito)
- acalculia (alteración del cálculo)
- apraxia ideomotriz y ideomotora (pérdida de habilidades manuales)

CORTEZA POSTERIOR DERECHO:

- desorientación espacial
- apraxia constructiva (dificultades en la organización visoespacial para reconstruir modelos en dos- tres dimensiones)
- apraxia del vestir (incoherencias y dificultades en vestirse)



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las repercusiones en las actividades de la vida diaria también se ven afectadas progresivamente.

Disminución de las actividades laborales y sociales



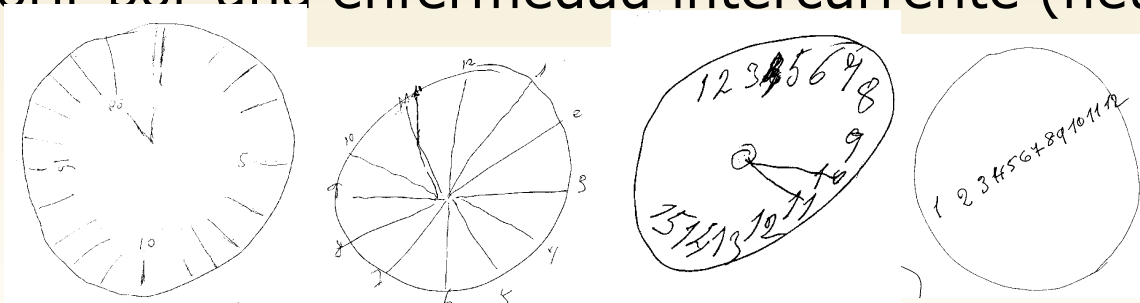
Alteración en las actividades instrumentales (manejo de objetos domésticas, dinero, cocina o tareas domésticas)



Posteriormente alteración de las actividades básicas de la vida diaria (higiene, vestir, alimentación o control de esfínteres).



El paciente acaba evolucionando a un estado vegetativo y suele morir por una enfermedad intercurrente (neumonía,...)



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Si bien hemos descrito la forma más frecuente de EA, esta es una enfermedad muy heterogénea tanto en edades de presentación, como en velocidad de progresión, pero también en los síntomas iniciales.

- EA con afectación de áreas cerebrales de localización anterior (frontal), caracterizada por alteraciones conductuales muy llamativas.
- EA con afectación áreas lenguaje: AFÁSIA LOGOPÉNICAS
- EA con afectación áreas cerebrales de localización posterior (occipital), caracterizada principalmente por alteraciones visuoespaciales: ATROFIA CORTICAL POSTERIOR

INTRODUCCIÓN

Tabla 21-1. Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer¹⁰, según la traducción al castellano del Grupo de Demencias de la Sociedad Española de Neurología

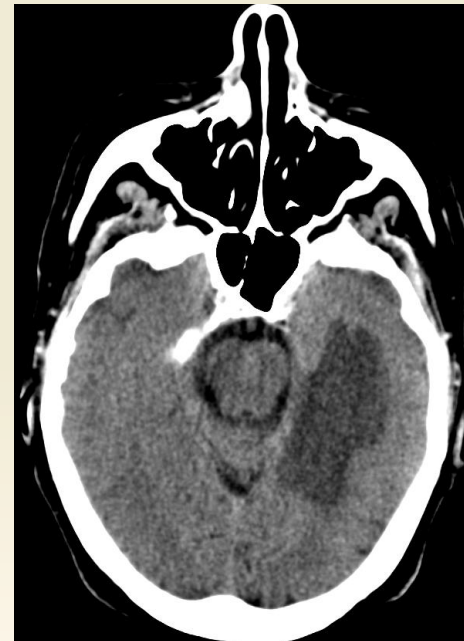
1. Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer probable
 - Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el minexamen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con tests neuropsicológicos
 - Deficiencias en dos o más áreas cognitivas
 - Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas
 - No alteración del nivel de conciencia
 - Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65
 - Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas
2. Apoyan el diagnóstico de «enfermedad de Alzheimer probable»
 - Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia)
 - Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales
 - Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica
 - Pruebas complementarias:
 - Líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar
 - EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas
 - Atrofia cerebral en TC, objetivándose progresión en observación seriada
3. Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de «enfermedad de Alzheimer probable», tras excluir otras causas de demencia
 - Mesetas en la progresión de la enfermedad
 - Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso
 - Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertonía, mioclonías o alteración de la marcha
 - Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad
 - TC cerebral normal para la edad del paciente
4. Aspectos que convierten el diagnóstico de «enfermedad de Alzheimer probable» en incierto o improbable:
 - Instauración brusca o muy rápida
 - Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución
 - Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad
5. Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible
 - Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de «enfermedad de Alzheimer probable»
 - Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia
 - En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable
6. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva
 - Criterios clínicos de «enfermedad de Alzheimer probable»
 - Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia

- Basados en criterios clínicos (Criterios NINCDS-ADRDA, Criterios DSM-IV)
- No permite diagnóstico precoz. Diagnóstico tardío, en fase de demencia (requisito ineludible)
- El diagnóstico definitivo de la EA requiere el examen anatomopatológico del cerebro.
- No permiten un diagnóstico etiológico
 - Basados en la exclusión
 - Ausencia de biomarcadores

DIAGNÓSTICO

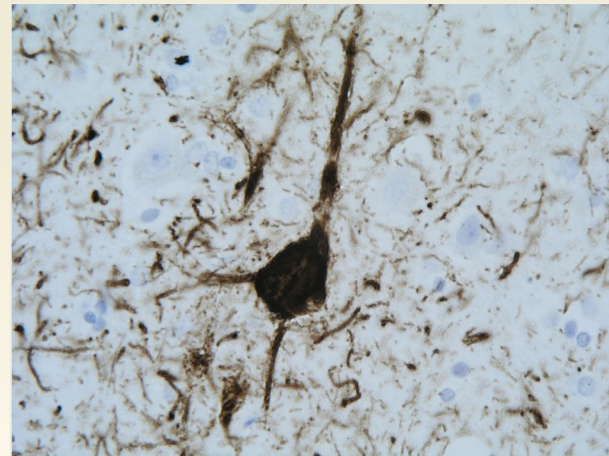
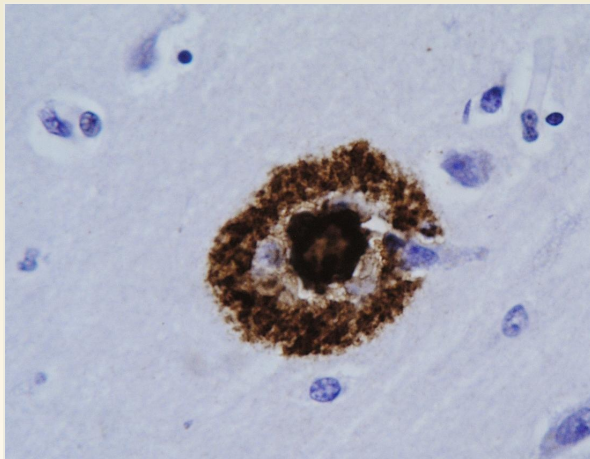
Ante la sospecha de una EA (y otras causas neurodegenerativas) hemos de realizar las siguientes pruebas para objetivar el déficit cognitivo y descartar causas potencialmente tratables:

- Exploración física incluyendo un examen neurológico
- Estudio neuropsicológico,
- Analítica: general, Vit B12, fólico, TSH i T4.
- Una neuroimagen

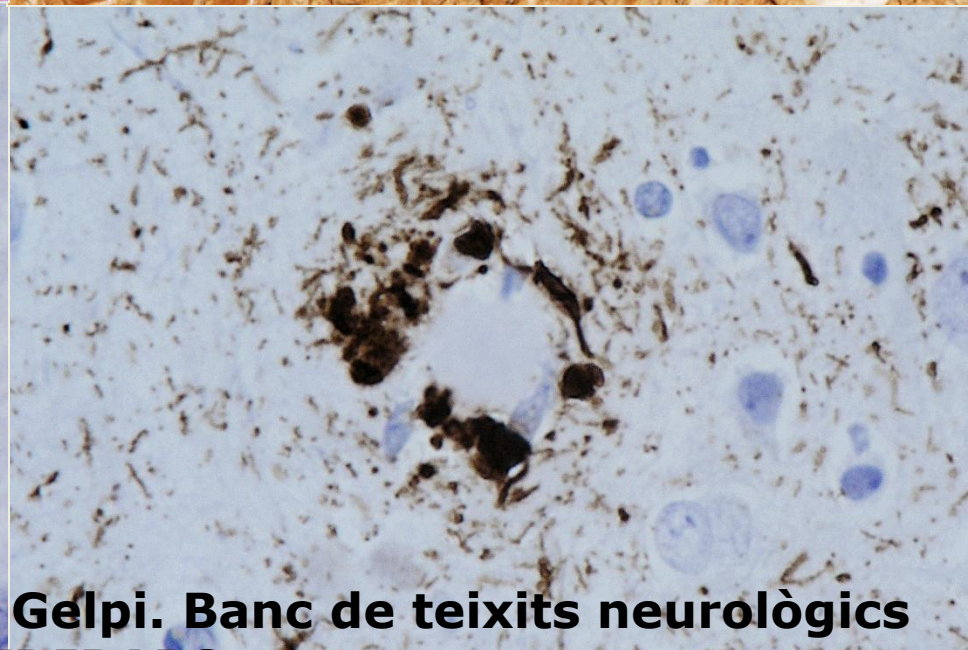
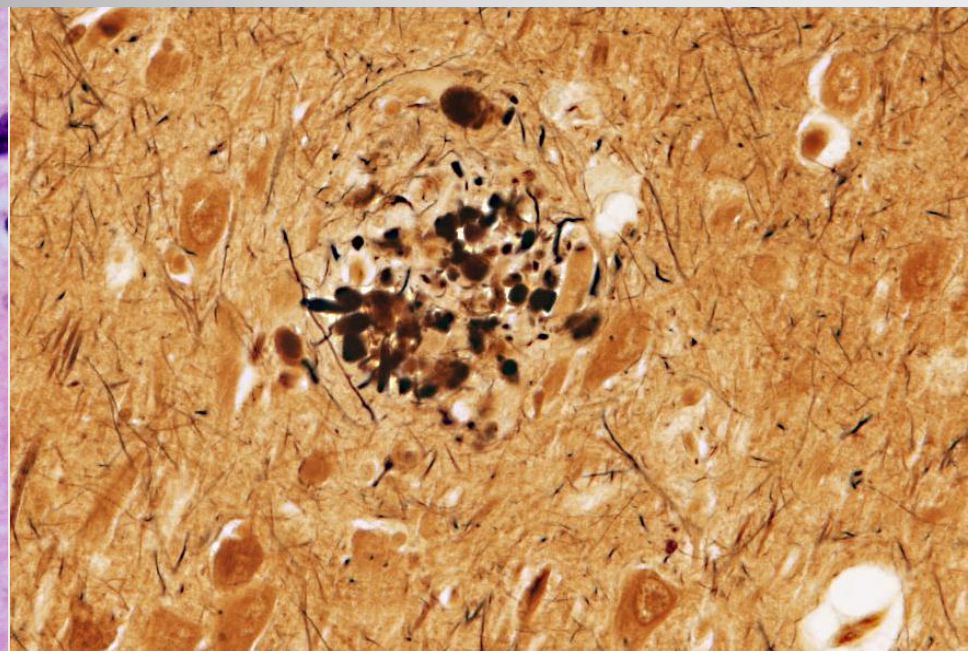
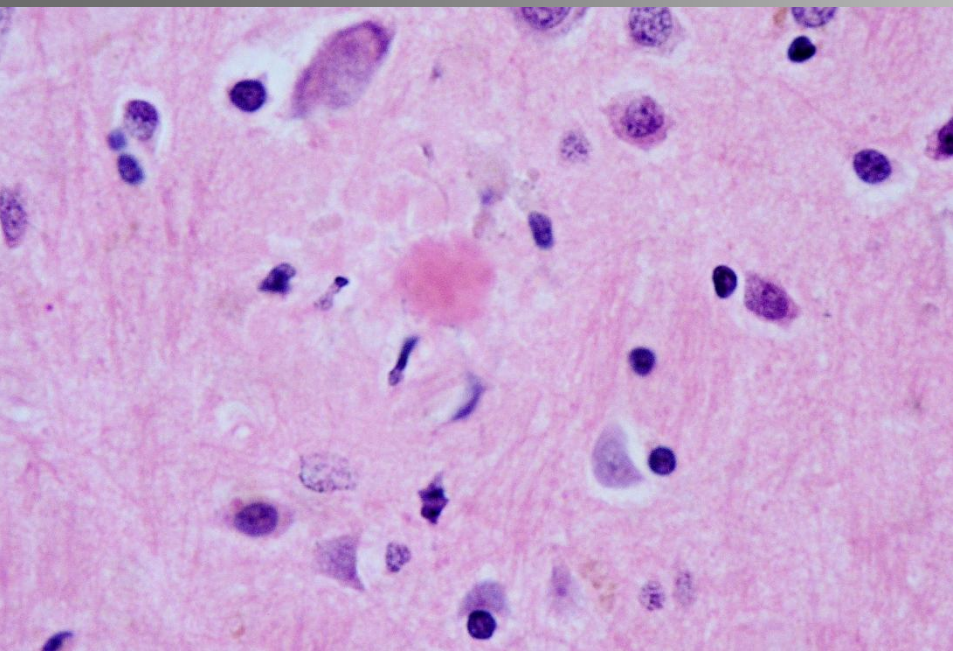


ANATOMÍA PATOLÓGICA

1. Macroscópico: atrofia cerebral de predominio cortical más pronunciada en la corteza temporal medial.
2. Microscópico: presencia de placas seniles ($A\beta$ amiloide) y ovillos neurofibrilares (proteína tau). Acompañando estas lesiones características se observa una pérdida neuronal con la correspondiente reducción de neurotransmisores, generándose como consecuencia las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

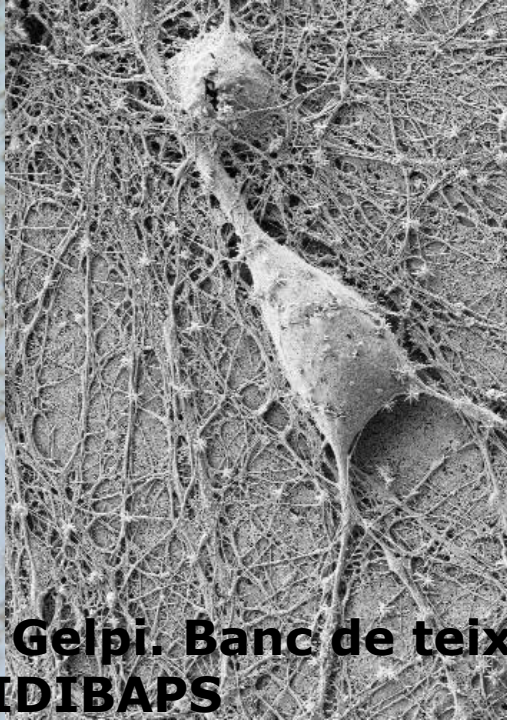
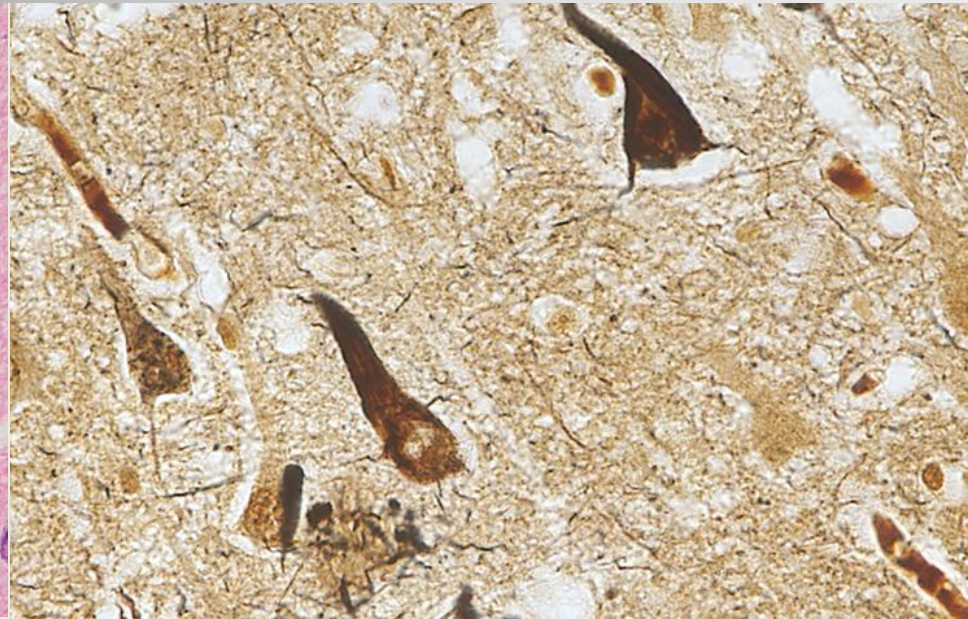
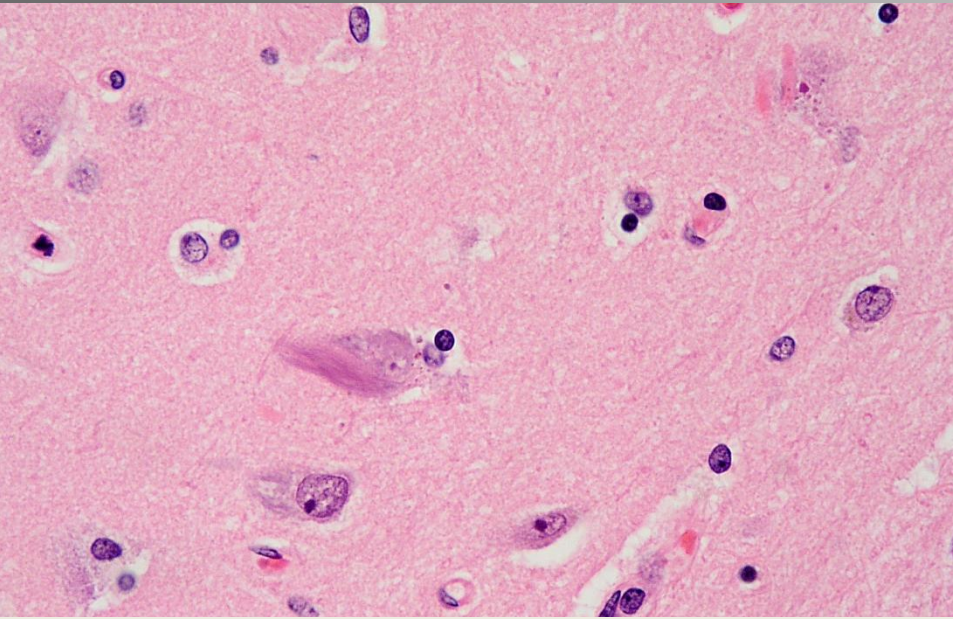


Enfermedad de Alzheimer: placas seniles



Imágenes cedidas por la Dra E. Gelpi. Banc de teixits neurològics HCB/IDIBAPS

Enfermedad de Alzheimer - patología neurofibrilar



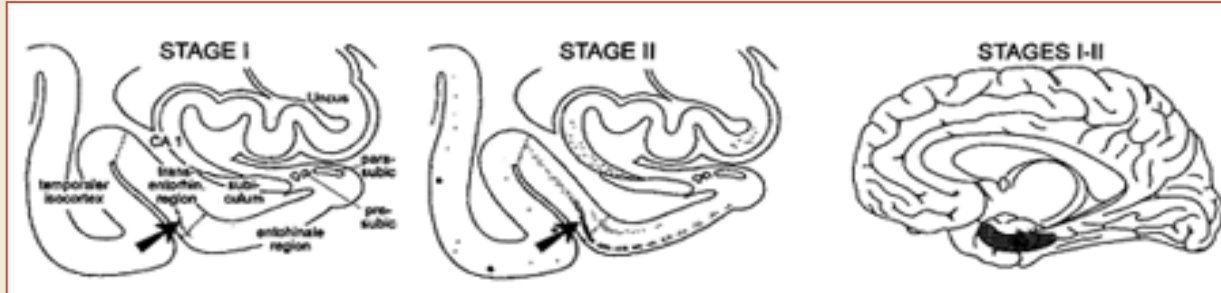
Imágenes cedidas por la Dra E. Gelpi. Banc de teixits neurològics HCB/IDIBAPS

DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA DE LOS NFT

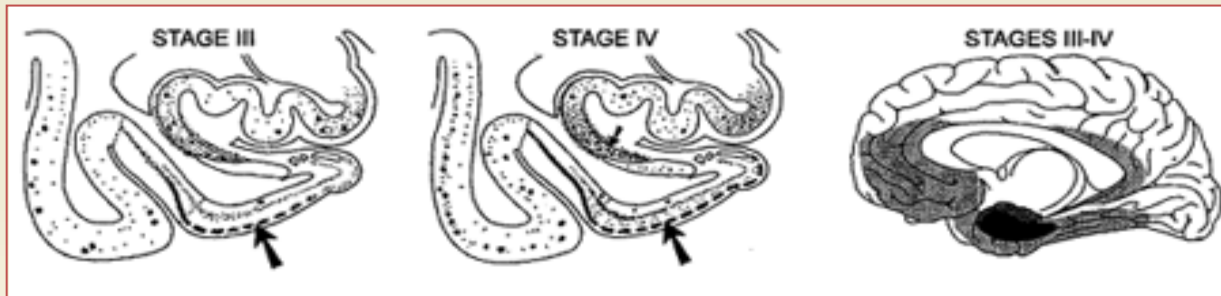
Braak H & Braak E. Acta Neuropathol 1991

temps
↓

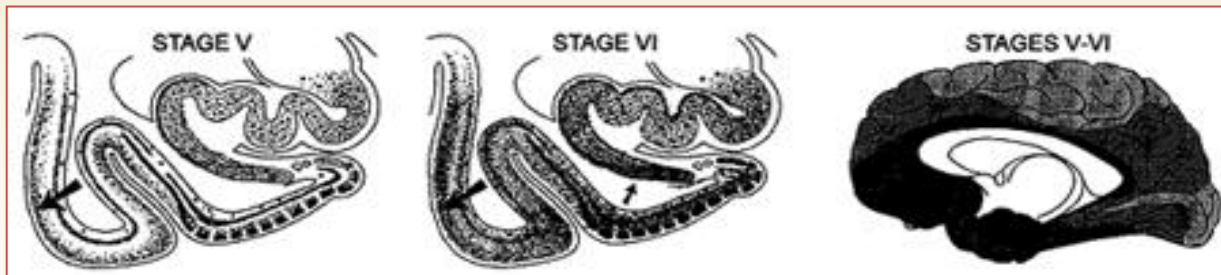
Estadis transentorrinals



Estadis límbics



Estadis neocorticals



CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

Clinical features and *APOE* genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease

M. Balasa, MD
E. Gelpi, MD, PhD
A. Antonell, PhD
M.J. Rey, MD, PhD
R. Sánchez-Valle, MD,
PhD
J.L. Molinuevo, MD,
PhD
A. Lladó, MD, PhD
For the Neurological
Tissue
Bank/University
of Barcelona/Hospital
Clínic NTB/UB/HC
Collaborative Group

Address correspondence and
reprint requests to Dr. Albert
Lladó, Alzheimer's Disease and
Other Cognitive Disorders Unit,
Hospital Clínic, C/Villarroel,
170, 08036 Barcelona, Spain
allado@clinic.ub.es

- **OBJETIVO:** describir la frecuencia de diferentes fenotipos clínicos en una población de EA presenil con confirmación neuropatológica
- **CRITERIO INCLUSIÓN:** EA no monogénica con confirmación patológica del BTN con inicio antes de los 60 años
- **METODOLOGÍA:** Revisión retrospectiva de datos clínicos (historia clínica/formulario enviado a neurólogos): Edad de presentación / Edad del primer diagnóstico / Edad de la muerte, Sintomatología inicial, diagnóstico clínico inicial, Diagnóstico clínico final (previo a la defunción y resultados del estudio neuropatológico), Historia familiar

CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

Table 1 Demographics, clinical characteristics, and APOE genotypes of the patients

	Total	Typical presentation	Atypical presentation	p Value
No. of patients	40	25	15	
Male	25	13	12	NS
Mean age at onset, y	54.5	54.7	54.2	NS
Diagnostic delay, y	3.1	3.2	3	NS
Age at death, y	65.5	66.16	64.4	NS
Total duration of disease, y	11	11.4	10.2	NS
APOE ϵ 3/ ϵ 3, %	59	58.3	60	NS
APOE ϵ 4/ ϵ 3, %	28.2	25	33.3	NS
APOE ϵ 4/ ϵ 4, %	12.8	16.6	6.6	NS
Initial clinical misdiagnosis, %	22.5	4	53	0.0003
Final clinical misdiagnosis, %	20	4	47	0.0011
Presence of Lewy body (all localizations), %	45	40	46.6	NS

Balasa et al., Neurology 2011

PRESENTATION TÍPICA (25 pacientes): alteración de la memoria episódica
PRESENTACIÓN ATÍPICA (15 pacientes): 7 Variante frontal (conductual/ejecutivo), 2 trastorno visuoespacial progresivo/ACP, 3 síndrome apráxico progresivo/CBS, 3 Variante lenguaje.

CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

PRESENTACIÓN ATÍPICA

- MALA correlación diagnóstico clínico y patológico
- “Error diagnóstico” inicial: 53% (8/15)
 - 2 DLFT variante conductual, 1 pseudodemencia con depresión, 1 Hidrocefalia normotensiva, 1 DCB, 1 APP, 1 DS, 1 demencia no clasificable
- “Error diagnóstico” final: 47% (7/15)
 - * 4 DLFT: 2 variantes conductuales, 1 DS, 1 DLFT con motoneurona
 - * 2 DCB
 - * 1 Demencia no clasificable

Rendimiento diagnóstico criterios NINDS-ADRDR 1984

TABLE 2. Sensitivity and Specificity of the Clinical Diagnosis of AD Relative to Stratified Clinical Confidence Levels and Minimum Threshold Levels for Histopathologic Severity

Neuropathologic AD Definition	Clinically Probable AD, n = 526	Clinically Probable or Possible AD, n = 648
CERAD NP Freq Braak Stage V or VI n = 427	n = 327 Sensitivity 76.6% Specificity 59.5%	n = 373 Sensitivity 87.3% Specificity 44.3%
CERAD NP Mod or Freq Braak Stage V or VI n = 486	n = 366 Sensitivity = 75.3% Specificity = 63.0%	n = 418 Sensitivity = 85.9% Specificity = 47.0%
CERAD NP Freq Braak Stage III–VI n = 490	n = 370 Sensitivity = 75.5% Specificity = 63.6%	n = 421 Sensitivity = 85.9% Specificity = 47.1%
CERAD NP Mod or Freq Braak Stage III–VI n = 618	n = 438 Sensitivity = 70.9% Specificity = 70.8%	n = 511 Sensitivity = 82.7% Specificity = 54.5%

TABLE 5. Primary Neuropathologic Findings in the 271 Subjects Clinically Diagnosed as Not Being Either Probable or Possible AD

Primary Neuropathological Diagnosis*	No. Cases
Histopathologically defined AD	107†
Frontotemporal lobar degeneration	60‡
Lewy body disease, with or without AD	31§
Creutzfeldt-Jakob disease and other prion encephalopathies	23
Progressive supranuclear palsy	18
Tangle-only dementia or argyrophilic grain disease	9
Corticobasal degeneration	8
Pick's disease	6
Cerebrovascular disease	6
Hippocampal sclerosis, with or without AD‡	2
Amyotrophic lateral sclerosis	2
Miscellaneous (1 case each of neuronal intermediate filament disease, "leukodystrophy" and cerebellar atrophy)	3

Beach et al. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012

Enfermedad de Alzheimer en AP

Atrofia cortical posterior 60-100 %
 Síndrome cortico-basal 25-35 %
 Afasia progresiva primaria 30-40 %
 Variante conductual DFT 10-20%



Mismatch clínic-patològic

Renner et al. *Neurology* 2004
 Tang-Way et al. *Neurology* 2004
 Alladi et al. *Brain* 2007
 Stopford et al. *Cortex* 2008
 Balasa et al. *Neurology* 2011
 Snowden et al. *Brain* 2011



Necesidad de mejora diagnóstica clínica:

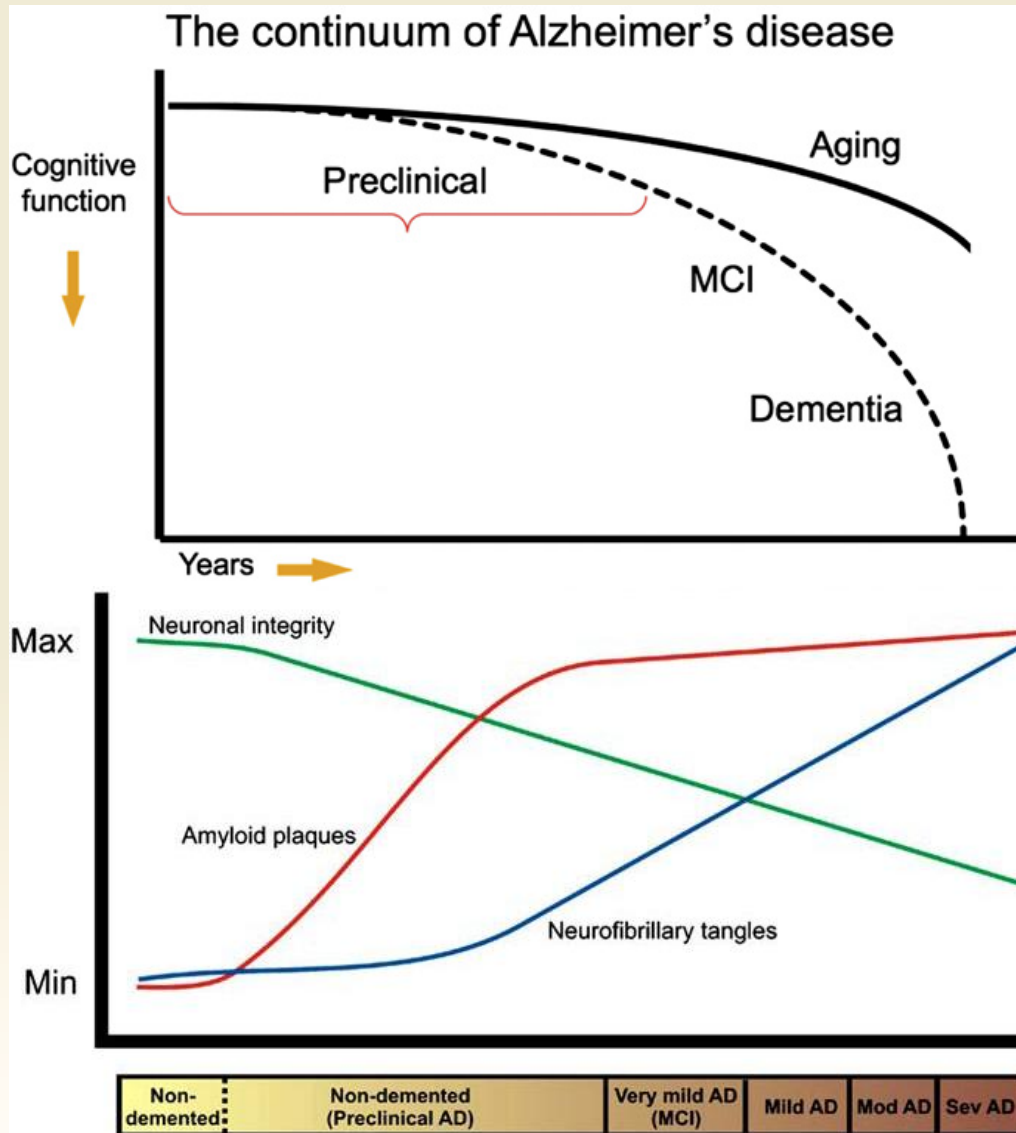
- * Marcadores específicos *in-vivo*
- * Nuevos criterios diagnóstics



Después de >100 años de la primera descripción neuropatológica de la Enfermedad de Alzheimer, tenemos todavía que esperar al estudio neuropatológico para confirmar la Enfermedad de Alzheimer?



La enfermedad empieza décadas antes del inicio de los síntomas



Sperling et al 2011

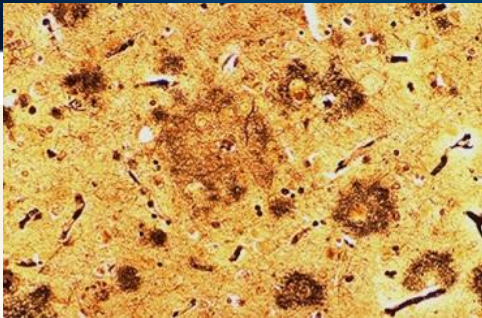


EA

FASE
SINTOMÁTICA

FASE
ASINTOMÁTICA

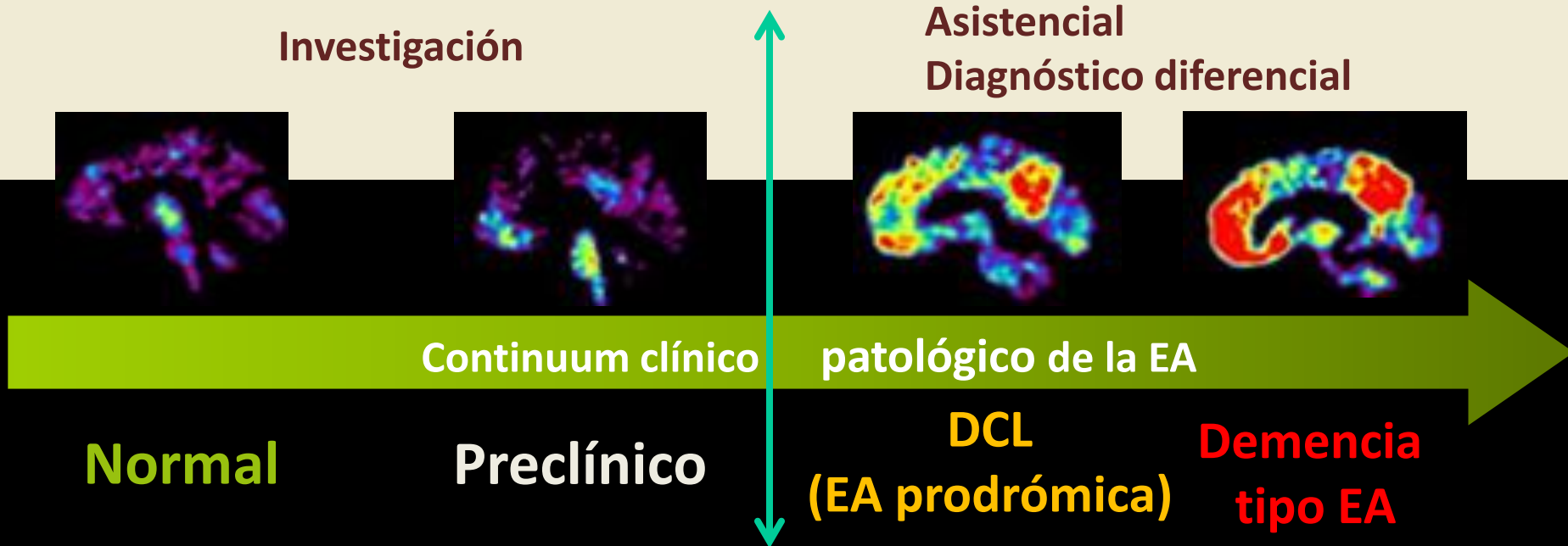
EA



Temps



Nueva conceptualización de la EA



- **Concepto Clásico: diagnóstico dual Clínico-patológico:** Demencia + Lesiones características
- La EA es una entidad **clínico-biológica** con un fenotipo clínico que varía desde cognición normal hasta fases avanzadas de demencia
- La EA puede presentarse con síntomas cognitivos diversos
- La EA prodrómica (fase no demencia, DCL) puede ser diagnosticada mediante la presencia de síntomas/signos específicos + presencia de biomarcadores específicos.

BIOMARCADORES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- Un biomarcador para una enfermedad sería un indicador que se utilizaría para valorar el riesgo o presencia de una enfermedad.
- Los criterios para un biomarcador ideal para la EA fueron propuestos en 1998. Debería :
 - Detectar los hallazgos neuropatológicos característicos de la enfermedad y presentar una S diagnóstica para la EA > 80%, junto con una E >80% para distinguir EA de otras demencias.
 - Fiable, reproducible, no invasivo, simple de realizar y de bajo coste económico.

Consensus report of the working Group, 1998

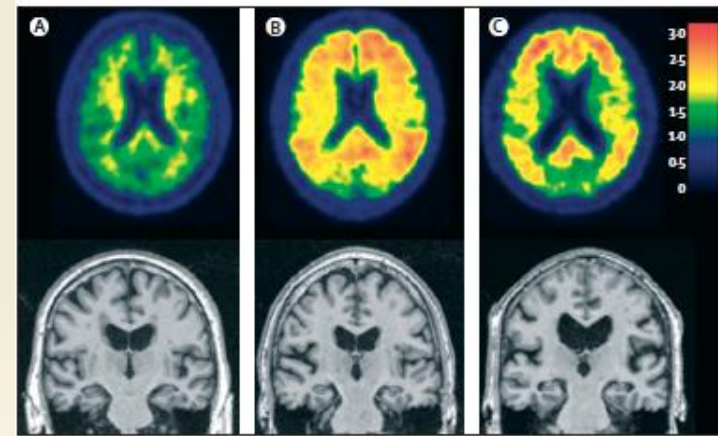
BIOMARCADORES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

1. Biomarcadores de depósito cerebral de β -amiloide

- Niveles de β -amiloide en LCR
- PET con trazadores de amiloide: PIB, FDDNP,....

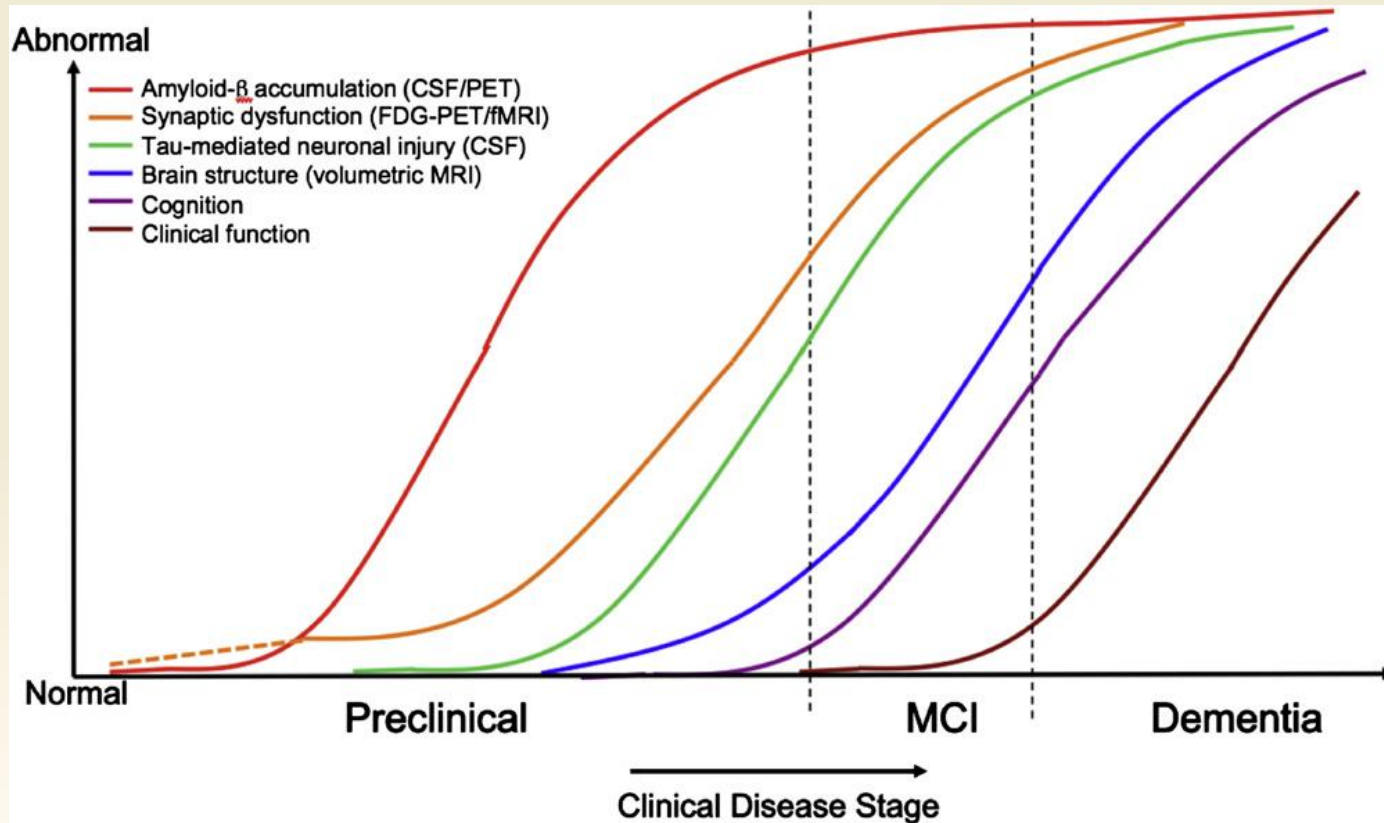
2. Biomarcadores de neurodegeneración:

- Niveles de t-tau y p-tau en LCR
- PET con fluorodesoxiglucosa (FDG)
- RM estructural

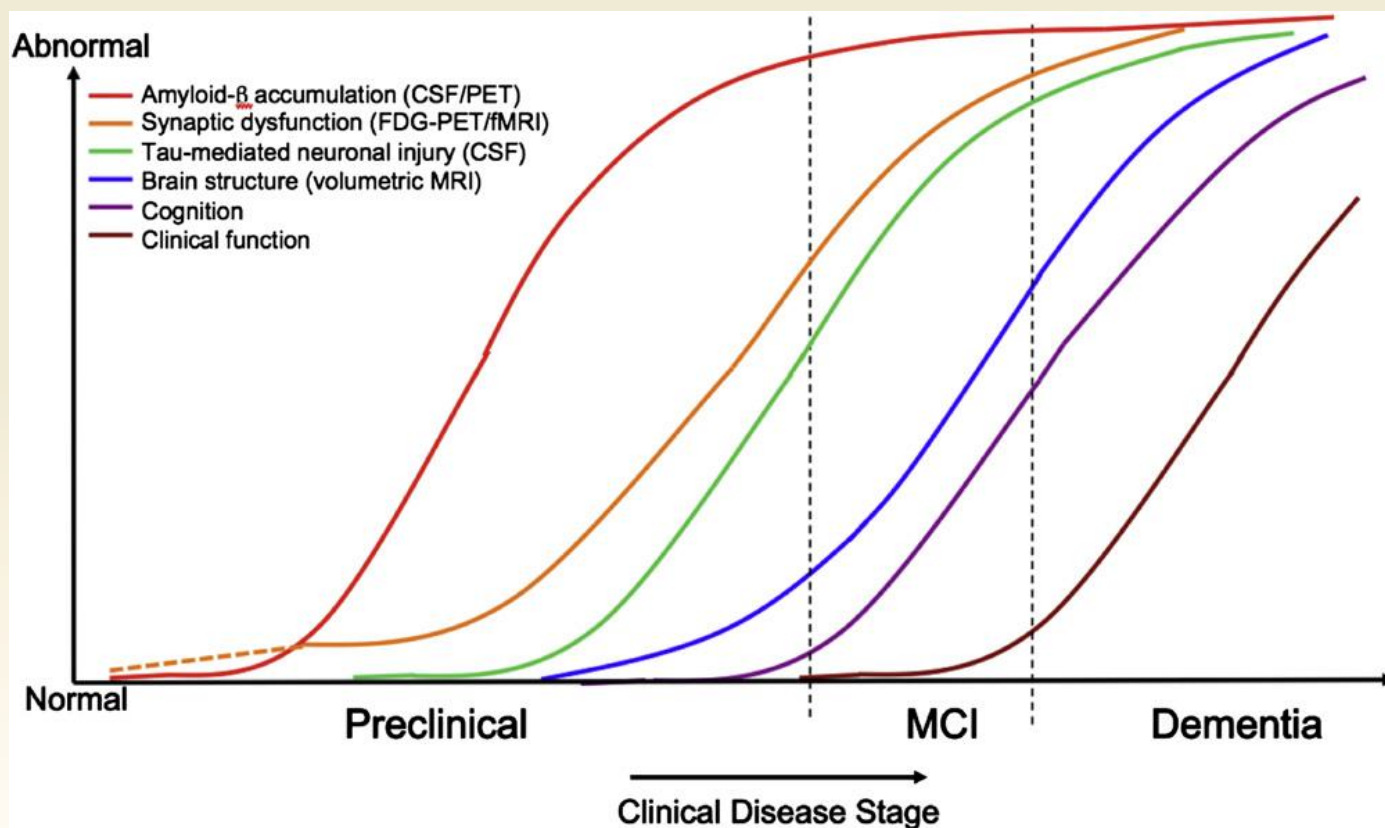


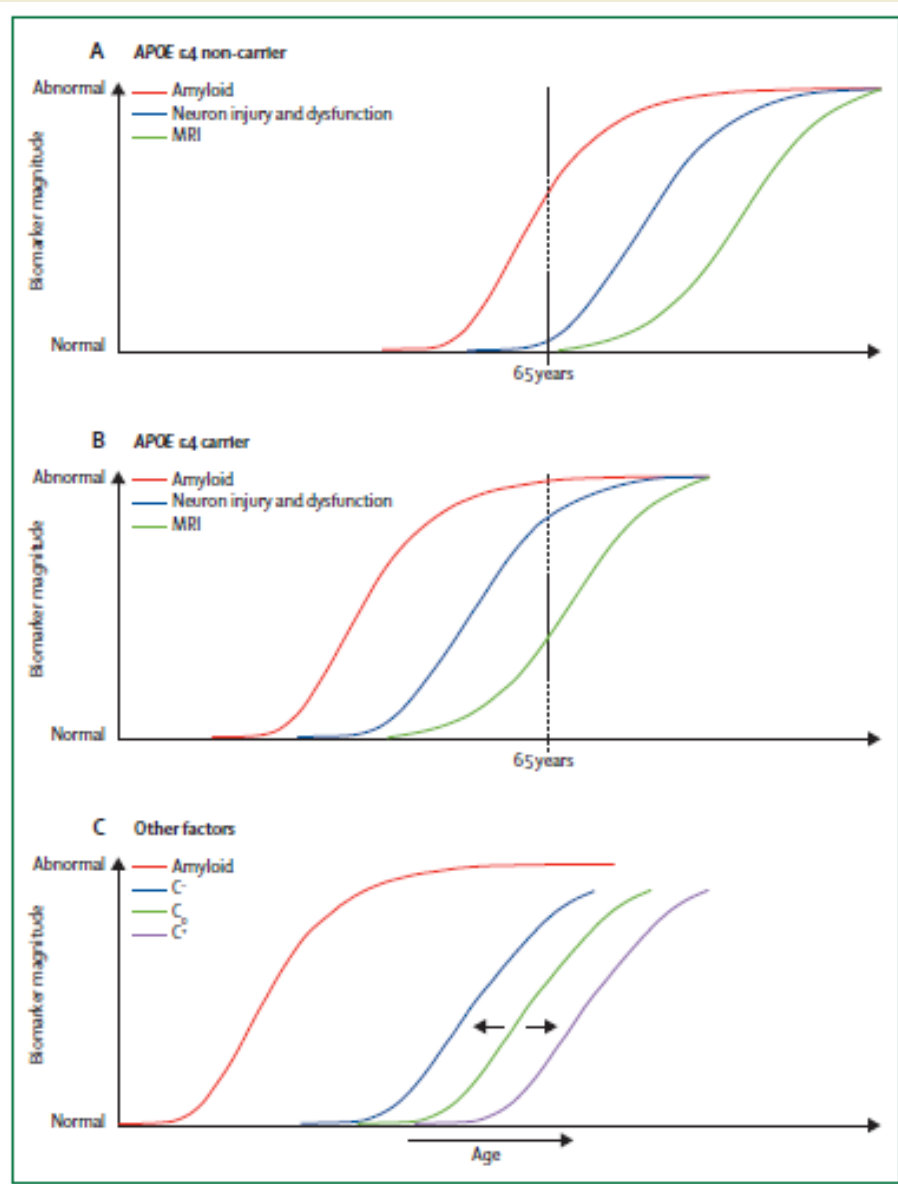
3. Biomarcadores plasmáticos y genéticos

- Biomarcadores se alteran en un orden temporal a medida que la enfermedad progresa
- Los biomarcadores de placas β -amiloide son dinámicos en las fases precoces de la enfermedad, antes de la aparición de los primeros síntomas, llegando a un nivel suelo cuando aparecen los primeros síntomas



- Biomarcadores de daño neuronal, disfunción y neurodegeneración son dinámicos en fases más posteriores y correlacionan con síntomas clínicos /severidad (pero se podrían ya alterar ya fases preclínicas)
- RM (atrofia) es el último biomarcador en volverse anormal, pero mantiene una mejor relación con la progresión de la enfermedad en fases tardías de la enfermedad que otros biomarcadores





Diferentes factores podrían distanciar/acercar el depósito de β -amiloide de la neurodegeneración (eje: FRCV acercar y RC alejar)



Continuum biológico de la EA

Función cognitiva normal

Disminución ASINTOMÁTICA de la cognición

Deterioro cognitivo leve

Demencia por enfermedad de Alzheimer



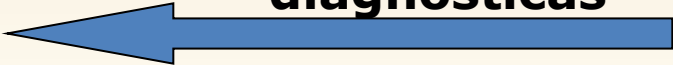
ALTERACIÓN DE LAS PROTEINAS IMPLICADAS

10-15 años antes de los síntomas

Primer síntoma

Diagnóstico

Nuevas pruebas diagnósticas

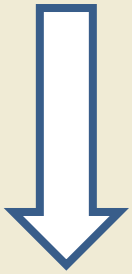


DIAGNÓSTICO FUTURO

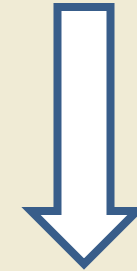
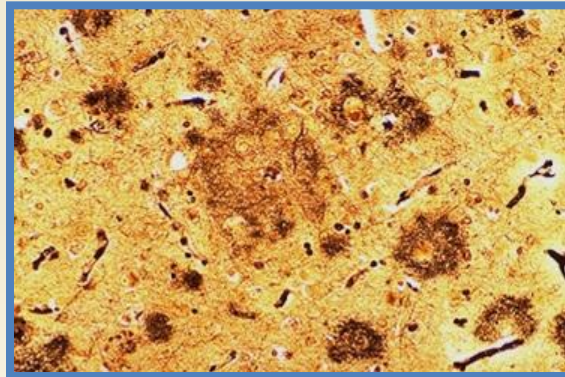
DIAGNÓSTICO ACTUAL

OBJECTIVO:

Diagnosticar antes para poder tratar antes



Marcadores
específicos de EA



Nuevos fármacos
modificadores de
la enfermedad.
Ensayos clínicos

BIOMARCADORES EN LCR

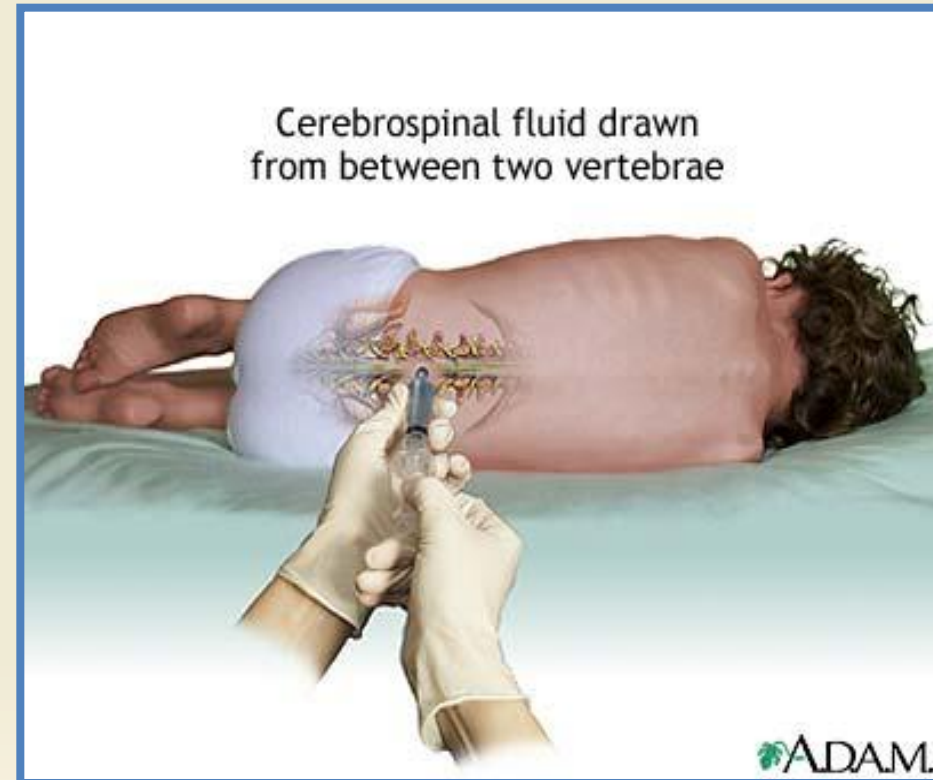
Evidenciar los depósitos de amiloide y proteína tau

- LCR en contacto con el cerebro
- Extracción LCR y determinación β -amiloide y tau
- Niveles alterados en LCR reflejan depósitos en el cerebro



Marca la presencia de la enfermedad a nivel cerebral

- Muy similar a la anestesia epidural
- Es una prueba invasiva a pesar de pocas complicaciones (aprox 25 % cefalea post-punción lumbar, 2-3% intenso)
- No se puede realizar en gente que toma SINTROM
- No necesario ingreso (2-3 horas en el hospital)



- Perfil EA en LCR: {
- Disminución de β -amiloide
 - Aumento de tau total y tau-fosforilada.

Table 2. Cerebrospinal Fluid Biomarker Concentrations and Ratios in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Study Subjects at Baseline

Characteristics	tau (pg/ml)	A β_{1-42} (pg/ml)	p-tau _{181p} (pg/ml)	tau/A β_{1-42} Ratio	p-tau _{181p} /A β_{1-42} Ratio
AD (n = 100)					
Median	110	138	36	0.86	0.29
Mean \pm SD	122 \pm 58	144 \pm 41	42 \pm 20	0.92 \pm 0.48	0.32 \pm 0.19
95% CI	110-133	135-152	38-46	0.82-1.0	0.28-0.36
MCI (n = 196)					
Median	86	146	32	0.62	0.23
Mean \pm SD	103 \pm 61	164 \pm 55	36 \pm 18	0.75 \pm 0.62	0.26 \pm 0.18
95% CI	95-112	156-171	33-38	0.66-0.84	0.24-0.29
NC (n = 114)					
Median	61	217	20	0.31	0.10
Mean \pm SD	70 \pm 30	206 \pm 55	25 \pm 15	0.39 \pm 0.27	0.14 \pm 0.13
95% CI	64-75	195-216	22-28	0.34-0.43	0.12-0.17
MCI \rightarrow AD (n = 37) ^a					
Median	93	139	40	0.71	0.28
Mean \pm SD	107 \pm 54	146 \pm 38	42 \pm 18	0.81 \pm 0.47	0.32 \pm 0.17
95% CI	89-125	133-159	36-48	0.64-0.95	0.26-0.37
MCI \rightarrow normal (n = 3) ^b					
Median	73	253	21	0.29	0.08
Mean \pm SD	75 \pm 7	257 \pm 26	22 \pm 3	0.29 \pm 0.02	0.09 \pm 0.02
95% CI	57-93	192-322	15-29	0.24-0.34	0.03-0.14

Mann-Whitney test: $p < 0.0001$, for each of the five biomarker tests for Alzheimer's disease (AD) vs cognitively normal (NC) and for mild cognitive impairment (MCI) vs NC. For AD vs MCI: $p < 0.005$, tau; $p < 0.05$, amyloid- β 1 to 42 peptide (A β_{1-42}); $p < 0.01$, tau phosphorylated at the threonine 181 position (p-tau_{181p}); $p < 0.0005$, tau/A β_{1-42} ; $p < 0.005$, p-tau_{181p}/A β_{1-42} . $p < 0.0001$ for MCI converters to AD vs NC for each of the biomarkers and ratios. ^aAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) MCI subjects who converted to a clinical diagnosis of probable AD at 1 year. ^bADNI MCI subjects who converted to cognitively normal at 1 year. SD = standard deviation; CI = confidence interval.

416 Sujetos

-100 EA,

-196 DCL,

- 114 sin alt cognitiva

Table 3. Cerebrospinal Fluid Biomarker Concentrations and Ratios in Non-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Samples Collected before Autopsy for Alzheimer's Disease and an Age-Matched Elderly Cognitively Normal Control Group

Characteristics	tau (pg/ml)	A β ₁₋₄₂ (pg/ml)	p-tau _{181p} (pg/ml)	tau/ A β ₁₋₄₂ Ratio	p-tau _{181p} / A β ₁₋₄₂ Ratio
AD (n = 56)					
Median	122	129	29	1.0	0.2
Mean \pm SD	135 \pm 95	132 \pm 34	39 \pm 29	1.1 \pm 1.0	0.3 \pm 0.2
95% CI	110-161	123-141	31-47	0.9-1.4	0.2-0.4
NC (n = 52)					
Median	52	245	13	0.2	0.06
Mean \pm SD	57 \pm 30	233 \pm 58	18 \pm 16	0.3 \pm 2	0.1 \pm 0.1
95% CI	49-65	217-250	14-23	0.2-0.4	0.06-0.1

Mann-Whitney test: $p < 0.0001$ for each biomarker or ratio for Alzheimer's disease (AD) vs cognitively normal (NC). A β ₁₋₄₂ = amyloid- β 1 to 42 peptide; p-tau_{181p} = tau phosphorylated at the threonine 181 position; SD = standard deviation; CI = confidence interval.

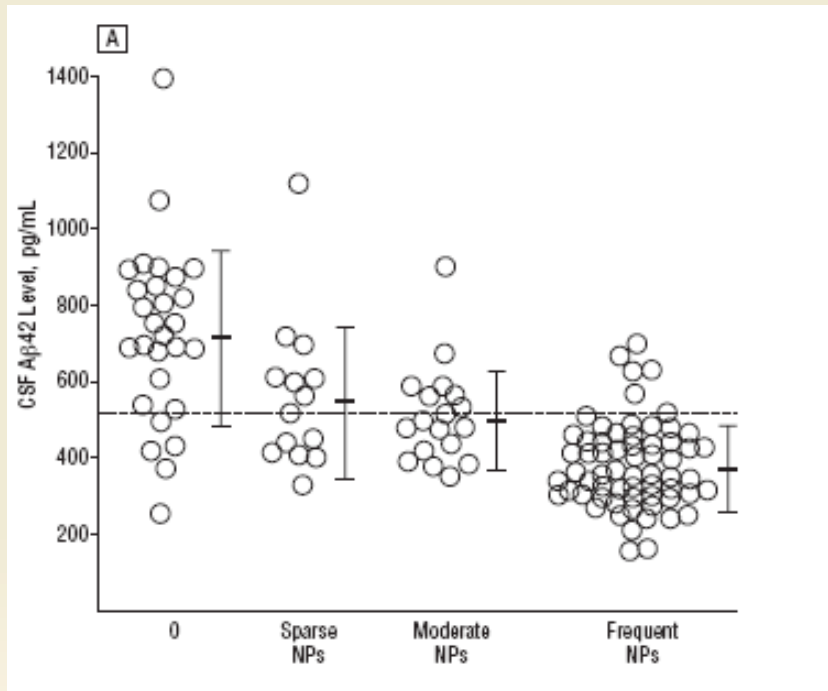
56 EA confirmada patológicamente vs 52 controles sin alteración cognitiva

Table 4. Receiver Operating Characteristic Curve Parameters for Non-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Autopsy-Based Alzheimer's Disease Cases versus Cognitively Normal Subjects

Parameters	tau	A β ₁₋₄₂	p-tau _{181p}	tau/ A β ₁₋₄₂	p-tau _{181p} / A β ₁₋₄₂	LR _{TAA} Model
ROC AUC	0.831	0.913	0.753	0.917	0.856	0.942
Threshold value	93pg/ml	192pg/ml	23pg/ml	0.39	0.10	0.34
Sensitivity (%)	69.6	96.4	67.9	85.7	91.1	98.2
Specificity (%)	92.3	76.9	73.1	84.6	71.2	79.5
Test accuracy (%)	80.6	87.0	70.4	85.2	81.5	89.9
Positive predictive value (%)	90.7	81.8	73.1	85.7	77.3	85.7
Negative predictive value (%)	73.8	95.2	67.9	84.6	88.1	97.2

A β ₁₋₄₂ = amyloid- β 1 to 42 peptide; p-tau_{181p} = tau phosphorylated at the threonine 181 position; LR = logistic regression; ROC = receiver operating characteristic; AUC = area under the curve.

Correlación entre la cantidad de placas neuríticas y Ab42 en LCR (correlación inversa entre Ab42 en LCR y cerebro).



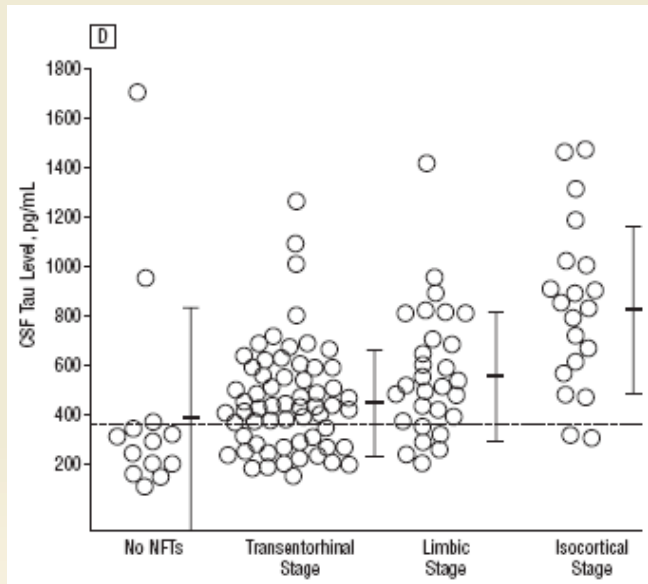
- OBJ: relación entre biomarcadores LCR (media 3a < fallecimiento) y cambios neuropatológicos de EA en la AP.

- PACIENTES: 79 EA, 29 otras demencias, 15 otras enfermedades neurológicas

5 pacientes sin placas (3 DLFT. 2 DV) tienen niveles bajos de AB.

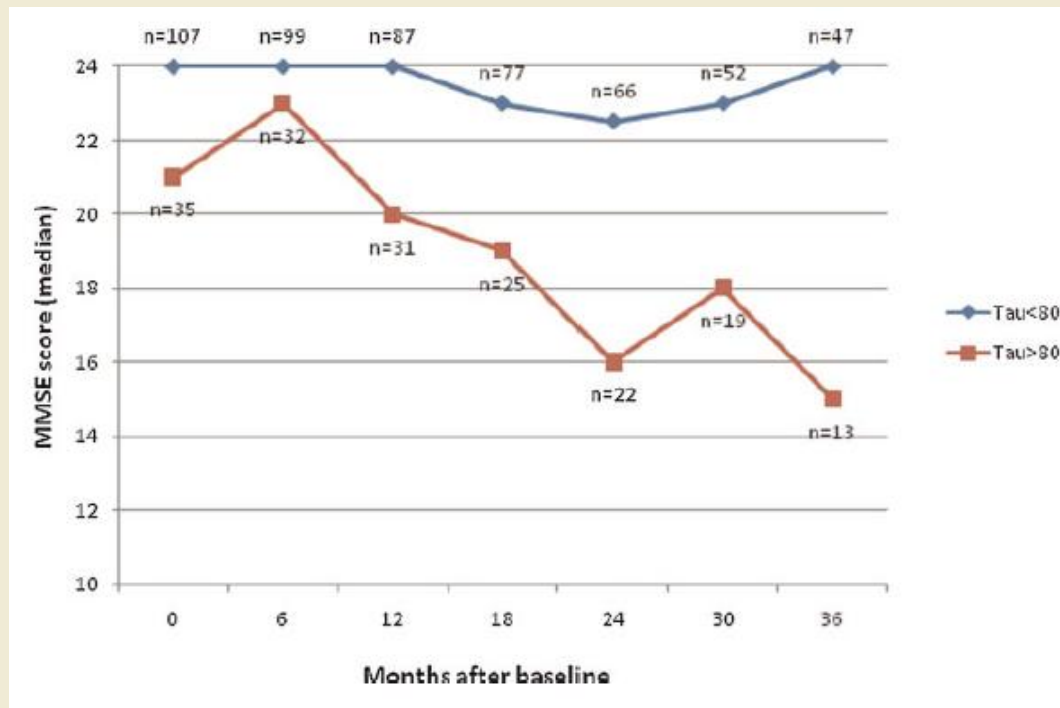
- El óptimo cut-off de Aβ en LCR para detección de placas neuríticas en el estudio patológico es 515pg/ml

- Tau-t es un marcador de daño neuronal, siendo por tanto inespecífico de EA (también elevado en AVC, TCE, otras degenerativas,..) pero se podría correlacionar con la severidad clínica de la enfermedad. La tau fosforilada (p-tau) podría ser algo mas específica para EA.
- Buena correlación entre niveles de tau en LCR y la presencia de NFT en la neuropatología



Correlación entre niveles de tau en LCR y distribución patológica de ovillos NF.

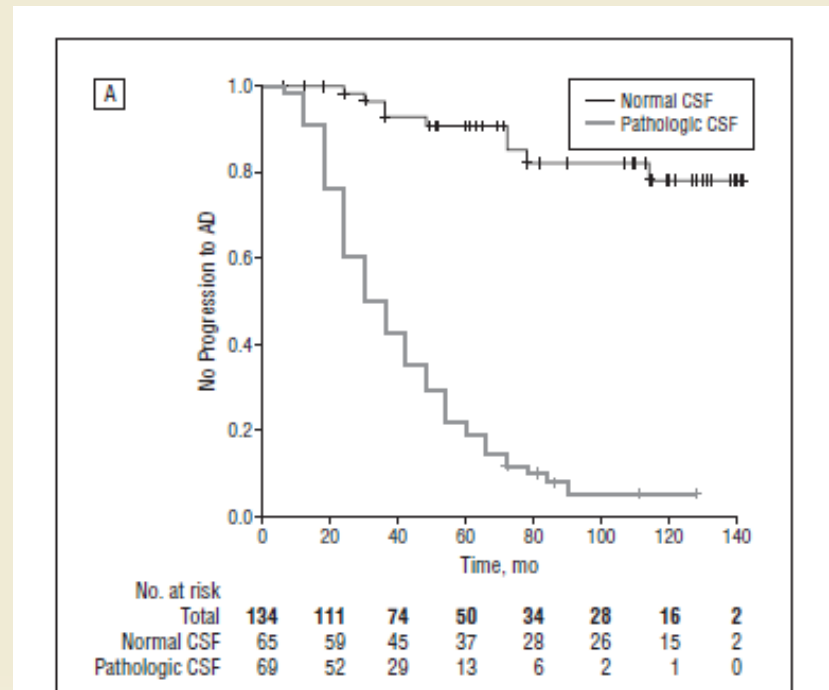
- El óptimo cut-off para determinar , al menos, la presencia de un estadio transentorrinal de Braak y Braak (1-2) es 350 pg/ml para tau y 52,5 pg/ml para p-tau.



Niveles incrementados de tau-t reflejarían la intensidad de la enfermedad y serían asociados a una mayor progresión de la enfermedad

Sämgård et al., Int J Geriatr Psychiatry
2009;

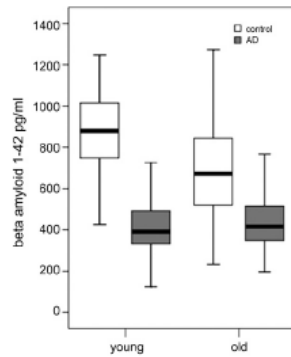
Progresión de DCL a EA en función del perfil de biomarcadores en LCR



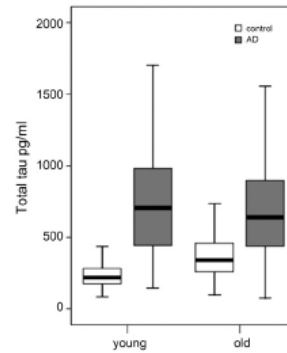
La conversión de DCL a EA en pacientes con AB42/p-tau fue 27% anual vs 2,2% con LCR normal

Buchhave et al; Arch Gen Psychiatry. 2012;69(1):98-106

A β



Tau



P-Tau

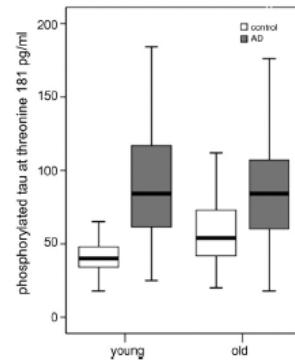


Fig. 1. Box plots of CSF biomarker levels by group. Boxes represent the median, the 25th and the 75th percentiles, bars indicate the range of data distribution. Two-way ANOVA revealed main effects of diagnosis for all three biomarkers ($p < 0.001$, Table 1). A main effect of age was found for A β ₁₋₄₂ and ptau-181 ($p < 0.05$), but not for tau ($p = 0.20$). There was an interaction between diagnosis and age for all three biomarkers ($p < 0.05$), as young controls had higher A β ₁₋₄₂ and lower (p)tau compared to old controls, but there was no difference according to age among AD patients.

En pacientes jóvenes los biomarcadores en LCR pueden tener un mayor valor discriminativo.

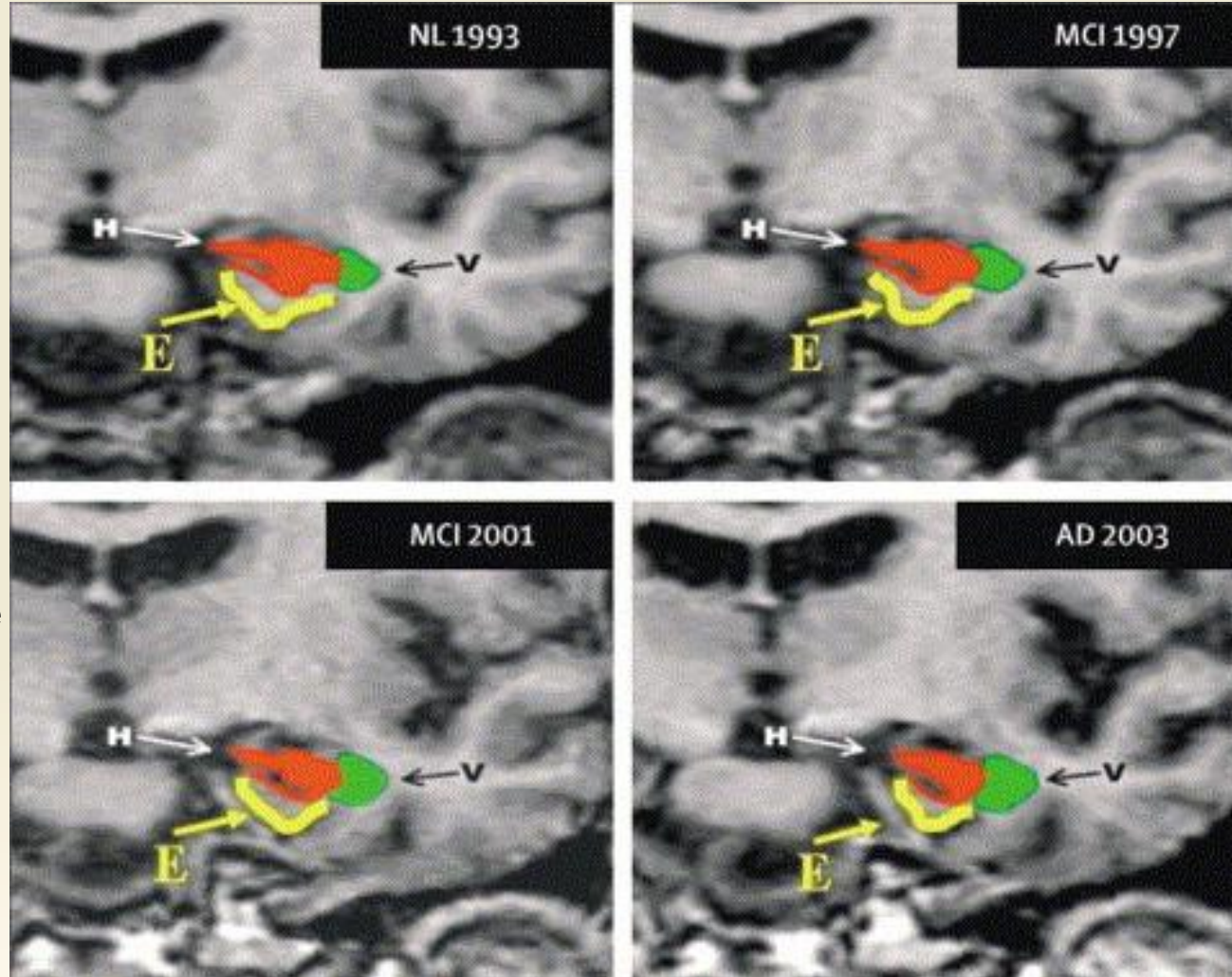
RM estructural

Atròfia hipocampal i entorrinal.

Sensibilitat
Especificitat
80% per MA

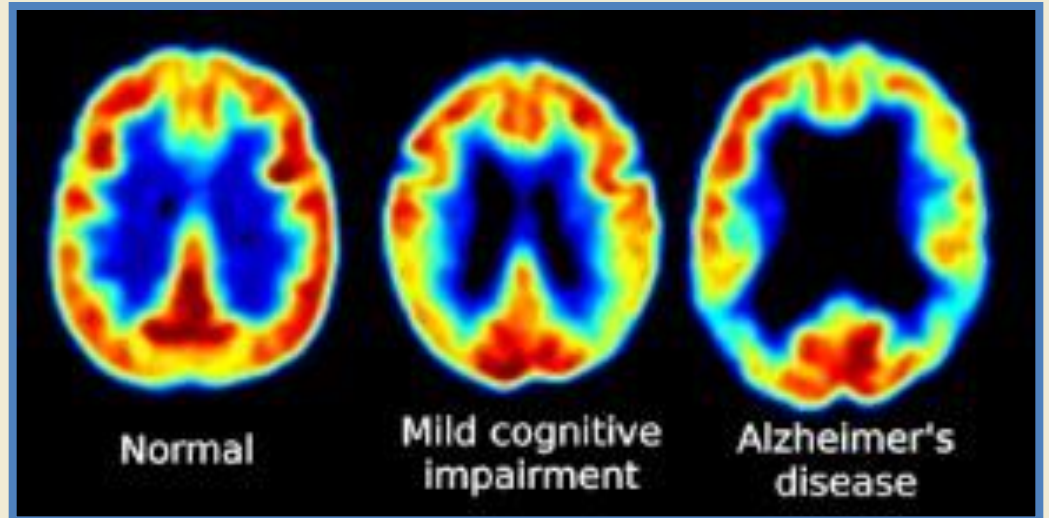
Prediu la conversió de
DCLI a MA

Sensibilitat 50-
70% Especificitat
60%



Evidenciar los déficits en el funcionamiento neuronal

Estudios PET de glucosa



Marca la afectación del funcionamiento neuronal

Estudios PET con marcadores amiloide

Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study

Christopher M Clark*, Michael J Pontecorvo, Thomas G Beach, Barry J Bedell, R Edward Coleman†, P Murali Doraiswamy, Adam S Fleisher, Eric M Reiman, Marwan N Sabbagh, Carl H Sadowsky, Julie A Schneider, Anupa Arora, Alan P Carpenter, Matthew L Flitter, Abhinav D Joshi, Michael J Krautkramer, Ming Lu, Mark A Mintun, Daniel M Skovronsky, for the AV-45-A16 Study Group‡

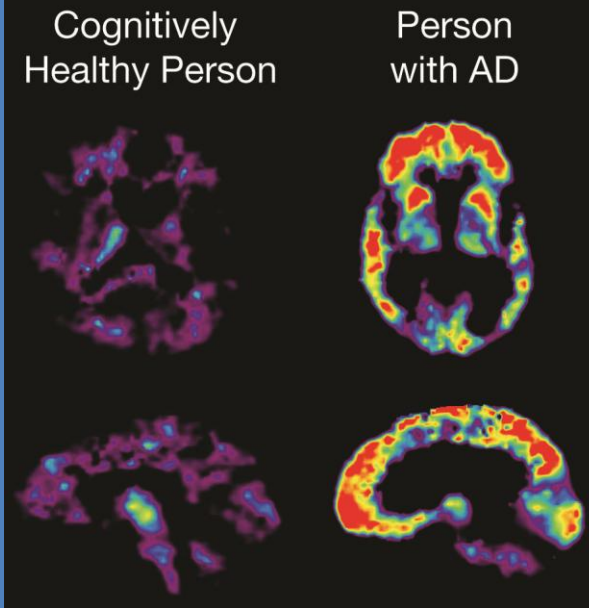
Summary

Background Results of previous studies have shown associations between PET imaging of amyloid plaques and amyloid- β pathology measured at autopsy. However, these studies were small and not designed to prospectively measure sensitivity or specificity of amyloid PET imaging against a reference standard. We therefore prospectively compared the sensitivity and specificity of amyloid PET imaging with neuropathology at autopsy.

Participants with <12 months from scan to autopsy (n=46)

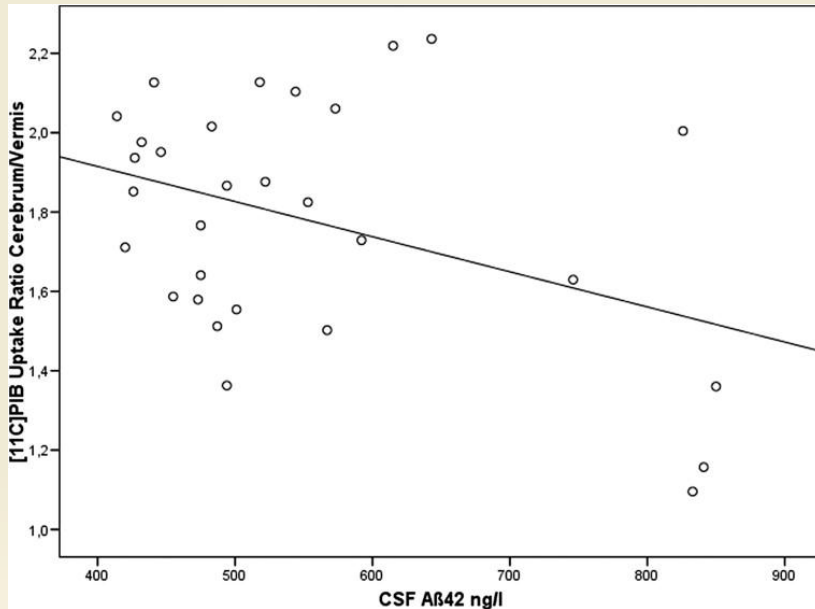
	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Majority reading	27/28; 96% (80-100)	18/18; 100% (78-100)	45/46; 98% (87-100)
Median reader (range)	96% (75-100)	94% (89-100)	96% (80-98)
Mean of readers (SD)	91% (10.0)	96% (4.6)	93% (7.3)

Data are n/N; % (95% CI), unless otherwise indicated.

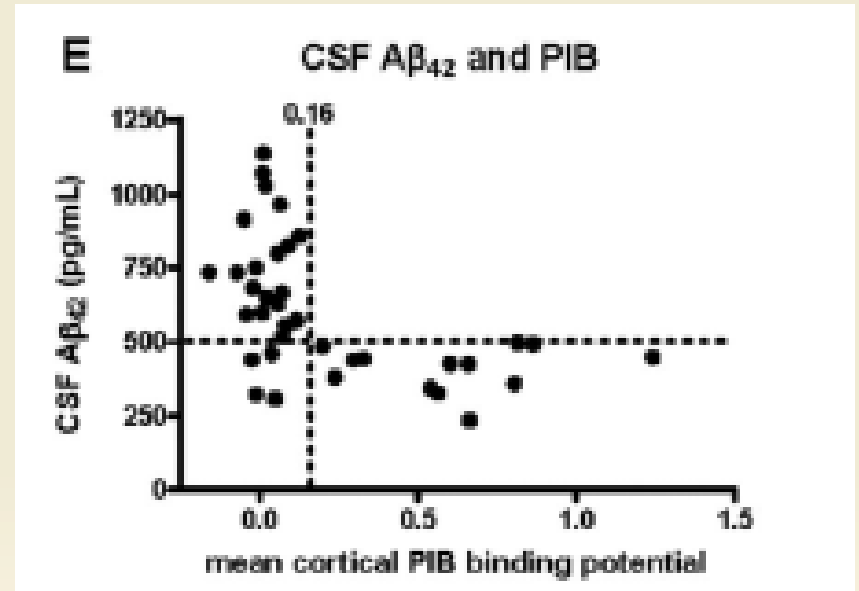


Existe una buena correlación entre Niveles de β -amiloide en LCR y PET-PIB

- 13/13 PIB+ tenían $A\beta_{1-42} < 500\text{pg/ml}$ (S100%)
- 20/24 PIB- tenían $A\beta_{1-42} > 500\text{pg/ml}$ (E83%)



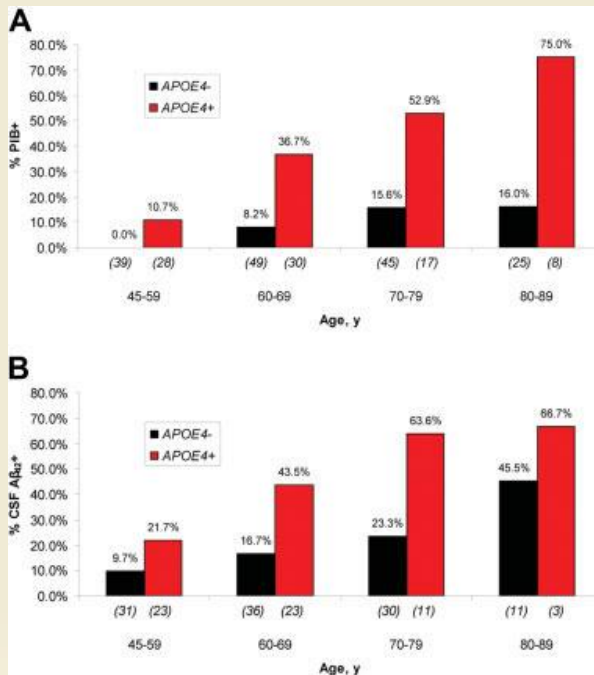
Grimmer et al., 2009



Fagan et al., 2009

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Elevado porcentaje de alteraciones en PIB y biomarcadores en LCR en sujetos sin alteración cognitiva



241 sujetos sin alteración cognitiva en edades entre 45–88 años.

Morris et al .ANN NEUROL 2010;67:122–131

La causalidad del depósito de β -amiloide para la sintomatología del paciente no puede ser establecida con PET-amiloide/LCR por si misma sin considerar la probabilidad previa de que sea positiva basándose solo con la edad. Así, el experto debería considerar la posibilidad de un depósito de β -amiloide “incidental” (no relevante para la sintomatología del paciente) antes de solicitar la prueba.

CRITERIOS USO CORRECTO

1. Quejas cognitivas confirmadas en la exploración
2. Después de una evaluación por un experto en demencias (historia, analítica, neuroimagen) el diagnóstico sea incierto y la EA sea un posible diagnóstico
3. El conocimiento de presencia/ausencia de A β patología pueda mejorar la certeza diagnóstica y alterar el manejo clínico.

COSTES/RIESGOS

Realización PET Amiloide/
Estudio LCR



BENEFICIOS

CRITERIOS USO CORRECTO

1. Pacientes con DCL no filiado persistente o progresivo. Pero probablemente no a todos los pacientes seria apropiado...

- Un depósito asintomático es frecuente >75a y podría no estar relacionado con la sintomatología o no ser el único factor causante de la alteración cognitiva (otras patologías, vascular,..). Podría ser útil para excluir EA en casos negativos.
- No indicado para predecir un tiempo determinado de conversión a demencia

2. Pacientes con criterios clínicos centrales de posible EA, por presentación/curso clínico atípico o etiología mixta.

3. Pacientes con demencia progresiva y inicio < 65 años. Diagnóstico diferencial más complejo, a menudo presentaciones atípicas, más repercusiones familiares, laborales, sociales, legales....

CRITERIOS USO CORRECTO

No sería adecuado solicitar PET amiloide en las siguientes situaciones:

1. EA probable con edad de inicio típico: potencial bajo beneficio
2. Para determinar el grado de demencia: no correlación grado demencia/depósito de amiloide
3. Basado solo en historia familiar de demencia o portadores APOE
4. Pacientes con quejas cognitivas no confirmadas en la exploración clínica
5. Como sustituto de un estudio genético en casos de sospecha de portadores de mutación patogénica
6. Asintomáticos
7. Uso no médico (legal, aseguradoras, laboral,...)

GENÉTICA DE LA EA

1. **EA monogénica:** 1% casos de EA (15% de los casos preseniles). Edad de inicio habitualmente presenil (< 65a), HAD, clínica similar a EA esporádica si bien existen fenotipos diferentes.
 - Gen de la proteína precursora de amiloide (*APP*): 40 mutaciones puntuales y duplicaciones.
 - Gen de la presenilina 1 (*PSEN1*): 185 mutaciones puntuales
 - Gen de la presenilina 2 (*PSEN2*): 14 mutaciones puntuales
2. **EA Poligénica de etiología compleja:** la mayoría de los casos (alelo e4 del Gen *APOE*, ...*CLU*, *PICALM*, *BIN1* y *CR1*)

**NUEVOS CONCEPTOS:
PROPUESTA NUEVOS
CRITERIOS DE EA PARA LA
INVESTIGACIÓN / CRITERIOS
NIA-AA 2011**

W Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria

Bruno Dubois*, Howard H Feldman*, Claudia Jacova, Steven T DeKosky, Pascale Barberger-Gateau, Jeffrey Cummings, André Delacourte, Douglas Galasko, Serge Gauthier, Gregory Jicha, Kenichi Meguro, John O'Brien, Florence Pasquier, Philippe Robert, Martin Rossor, Steven Salloway, Yaakov Stern, Pieter J Visser, Philip Scheltens

Panel 2: Diagnostic criteria for AD

Probable AD: A plus one or more supportive features B, C, D, or E

Core diagnostic criteria

A. Presence of an early and significant episodic memory impairment that includes the following features:

1. Gradual and progressive change in memory function reported by patients or informants over more than 6 months
2. Objective evidence of significantly impaired episodic memory on testing: this generally consists of recall deficit that does not improve significantly or does not normalise with cueing or recognition testing and after effective encoding of information has been previously controlled
3. The episodic memory impairment can be isolated or associated with other cognitive changes at the onset of AD or as AD advances

Supportive features

B. Presence of medial temporal lobe atrophy

- Volume loss of hippocampi, entorhinal cortex, amygdala evidenced on MRI with qualitative ratings using visual scoring (referenced to well characterised population with age norms) or quantitative volumetry of regions of interest (referenced to well characterised population with age norms)

C. Abnormal cerebrospinal fluid biomarker

- Low amyloid β_{1-42} concentrations, increased total tau concentrations, or increased phospho-tau concentrations, or combinations of the three
- Other well validated markers to be discovered in the future

D. Specific pattern on functional neuroimaging with PET

- Reduced glucose metabolism in bilateral temporal parietal regions
- Other well validated ligands, including those that foreseeably will emerge such as Pittsburg compound B or FDDNP

E. Proven AD autosomal dominant mutation within the immediate family



ELSEVIER

Alzheimer's & Dementia ■ (2011) 1–10

Alzheimer's
&
Dementia

The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup

Marilyn S. Albert^{a,*}, Steven T. DeKosky^{b,c}, Dennis Dickson^d, Bruno Dubois^e,
Howard H. Feldman^f, Nick C. Fox^g, Anthony Gamst^h, David M. Holtzman^{i,j}, William J. Jagust^k,
Ronald C. Petersen^l, Peter J. Snyder^{m,n}, Maria C. Carrillo^o, Bill Thies^o, Creighton H. Phelps^p

Table 3

MCI criteria incorporating biomarkers

Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	A β (PET or CSF)	Neuronal injury (tau, FDG, sMRI)
MCI—core clinical criteria	Uninformative	Conflicting/indeterminant/untested	Conflicting/indeterminant/untested
MCI due to AD—intermediate likelihood	Intermediate	Positive Untested	Untested Positive
MCI due to AD—high likelihood	Highest	Positive	Positive
MCI—unlikely due to AD	Lowest	Negative	Negative

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; A β , amyloid beta peptide; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, fluorodeoxyglucose; sMRI, structural magnetic resonance imaging.

DIAGNÓSTICO DETERIO COGNITIVO LEVE CAUSADO POR EA

1. Diagnóstico sindrómico DCL

- Quejas cognitivas que reflejen un cambio cognitivo referidas por el paciente, familiar o médico
- Evidencia objetiva del deterioro en uno/varis dominios
- Preservación de les AVD
- NO demencia

2. Excluir causas diferentes de la EA:

- Vasculares, enfermedades sistémicas, otras enfermedades neurodegenerativas.

3. Incorporación biomarcadores al diagnóstico

- Evidencia de patología de EA subyacente

Práctica clínica habitual
Siempre se debe realizar

Uso clínico en centros terciarios/referencia
Investigación/ensayos



ELSEVIER

Alzheimer's & Dementia ■ (2011) 1-7

Alzheimer's
&
Dementia

The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease:
Recommendations from the National Institute on Aging and
the Alzheimer's Association workgroup

Guy M. McKhann^{a,b,*}, David S. Knopman^c, Howard Chertkow^{d,e}, Bradley T. Hyman^f,
Clifford R. Jack, Jr.^g, Claudia H. Kawas^{h,i,j}, William E. Klunk^k, Walter J. Koroshetz^l,
Jennifer J. Manly^{m,n,o}, Richard Mayeux^{m,n,o}, Richard C. Mohs^p, John C. Morris^q,
Martin N. Rossor^r, Philip Scheltens^s, Maria C. Carillo^t, Bill Thies^t, Sandra Weintraub^{u,v},
Creighton H. Phelps^w

CRITERIS NIA-AA 2011

Table 1
AD dementia criteria incorporating biomarkers

Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	A β (PET or CSF)	Neuronal injury (CSF tau, FDG-PET, structural MRI)
<u>Probable AD dementia</u>			
<u>Based on clinical criteria</u>	<u>Uninformative</u>	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
<u>With three levels of evidence of AD pathophysiological process</u>	<u>Intermediate</u>	<u>Unavailable or indeterminate</u>	<u>Positive</u>
	<u>Intermediate</u>	<u>Positive</u>	<u>Unavailable or indeterminate</u>
	<u>High</u>	<u>Positive</u>	<u>Positive</u>
<u>Possible AD dementia (atypical clinical presentation)</u>			
<u>Based on clinical criteria</u>	<u>Uninformative</u>	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
<u>With evidence of AD pathophysiological process</u>	<u>High but does not rule out second etiology</u>	<u>Positive</u>	<u>Positive</u>
<u>Dementia-unlikely due to AD</u>	<u>Lowest</u>	<u>Negative</u>	<u>Negative</u>

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; A β , amyloid-beta; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, ¹⁸fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging.

DIAGNÓSTICO DEMENCIA CAUSADO POR EA

1. Diagnóstico sindrómico demencia

2. Diagnóstico EA probable/posible

Práctica clínica
habitual

3. Incorporación biomarcadores

Evidencia de patología subyacente EA

Investigación/ensayos
Uso clínico centros
terciarios/referencia

1. Diagnóstico de demencia

Demencia: síntomas cognitivos o conductuales que:

1. Interfieran en la capacidad funcional en el trabajo o actividades habituales, y
2. Representen un declinar respecto a los niveles previos de funcionalidad y rendimiento, y
3. No se expliquen por la presencia de un delirium ni de un trastorno psiquiátrico mayor;
4. El deterioro cognitivo es detectado y diagnosticado a través de la combinación de:

Historia clínica (paciente+informador) **y**

Bedside examination o evaluación cognitiva formal

5. El deterioro cognitivo o conductual incluye **un mínimo de dos dominios** :

- a) Deterioro de la capacidad para adquirir y recordar información nueva: preguntas o conversaciones repetitivas, olvidos de sucesos o citas, ...
- b) Deterioro del razonamiento y manejo de tareas complejas: mala interpretación de riesgos de seguridad, incapacidad para el manejo de finanzas, capacidad empobrecida para tomar decisiones, incapacidad para planificar actividades complejas o secuenciales.
- c) Deterioro de las capacidades visuoespaciales: incapacidad para reconocer caras o objetos comunes, encontrar objetos, incapacidad para usar herramientas, vestirse...
- d) Deterioro del lenguaje (hablar, leer, escribir): dificultad para encontrar palabras adecuadas, errores en el lenguaje hablado o escrito
- e) Cambios en la personalidad, conducta o comportamiento : agitación, baja motivación, apatía, pérdida de iniciativa, aislamiento social, interés reducido en actividades anteriores, pérdida de empatía, conductas compulsivas o obsesivas, comportamientos socialmente inaceptables.

2. Diagnòstic de MA probable

1. El paciente **cumple criterios de demencia** y, **además tiene:**

a) Inicio insidioso.

b) Historia bien definida de empeoramiento de la cognición obtenida mediante informe o observación, y

c) Los déficits cognitivos iniciales y más prominentes son evidentes en la historia y en el examen clínico en una de las categorías siguientes:

-**Presentación amnésica:** la más frecuente **=1984**

-

-**Presentación no amnésica:**

* lenguaje

* visuoespacial

* ejecutiva

Novedad

Exclusión

- a)** Enfermedad vascular sustancial concomitante
- b)** Características centrales de demencia por cuerpos de Lewy
- c)** Características prominentes de vcDFT
- d)** Características prominentes de la variante semántica o no fluente/agramatical de la APP
- e)** Evidencia de otras enfermedades neurológicas activas, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pueda tener un efecto relevante sobre la cognición.

Diagnóstico de EA posible

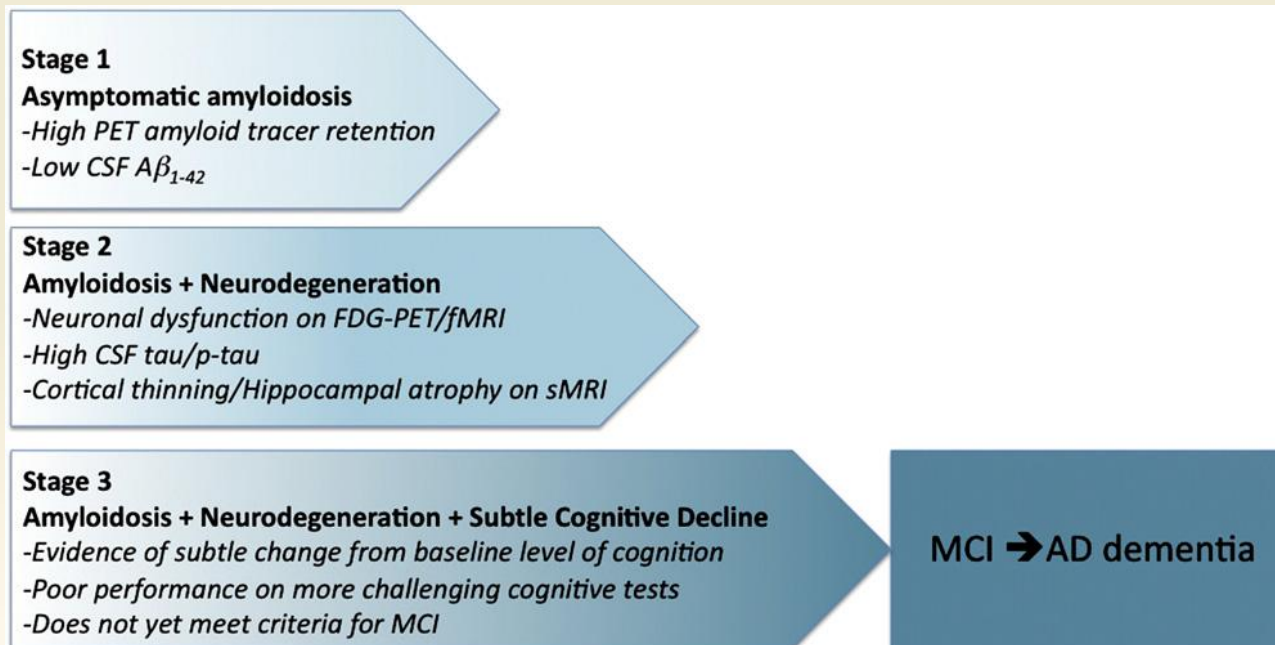
Curso atípico: cumple con los criterios clínicos centrales, pero o tiene un comienzo súbito del deterioro cognitivo, información insuficiente o no está suficientemente documentado un declive progresivo.

Presentación etiológicamente mixta: cumple con todos los criterios centrales por demencia causada por EA, pero existe evidencia de:

- a) Patología vascular significativa ●
- b) Características de demencia con cuerpos de Lewy, ●
- c) Evidencia de otras enfermedades neurológicas, o de una comorbilidad médica, o de uso de medicación, que puedan tener un efecto sustancial sobre la cognición.

Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup

Reisa A. Sperling^{a,*}, Paul S. Aisen^b, Laurel A. Beckett^c, David A. Bennett^d, Suzanne Craft^e,
Anne M. Fagan^f, Takeshi Iwatsubo^g, Clifford R. Jack^h, Jeffrey Kayeⁱ, Thomas J. Montine^j,
Denise C. Park^k, Eric M. Reiman^l, Christopher C. Rowe^m, Eric Siemersⁿ, Yaakov Stern^o,
Kristine Yaffe^p, Maria C. Carrillo^q, Bill Thies^q, Marcelle Morrison-Bogorad^r, Molly V. Wagster^r,
Creighton H. Phelps^r



CRITERIS IWG-2 (2014)

Panel 1: IWG-2 criteria for typical AD (A plus B at any stage)

A Specific clinical phenotype

- Presence of an early and significant episodic memory impairment (isolated or associated with other cognitive or behavioural changes that are suggestive of a mild cognitive impairment or of a dementia syndrome) that includes the following features:
 - Gradual and progressive change in memory function reported by patient or informant over more than 6 months
 - Objective evidence of an amnesic syndrome of the hippocampal type,* based on significantly impaired performance on an episodic memory test with established specificity for AD, such as cued recall with control or encoding test

B In-vivo evidence of Alzheimer's pathology (one of the following)

- Decreased $A\beta_{1-42}$ together with increased T-tau or P-tau in CSF
- Increased tracer retention on amyloid PET
- AD autosomal dominant mutation present (in *PSEN1*, *PSEN2*, or *APP*)

Exclusion criteria† for typical AD

History

- Sudden onset
- Early occurrence of the following symptoms: gait disturbances, seizures, major and prevalent behavioural changes

Clinical features

- Focal neurological features
- Early extrapyramidal signs
- Early hallucinations
- Cognitive fluctuations

Other medical conditions severe enough to account for memory and related symptoms

- Non-AD dementia
- Major depression
- Cerebrovascular disease
- Toxic, inflammatory, and metabolic disorders, all of which may require specific investigations
- MRI FLAIR or T2 signal changes in the medial temporal lobe that are consistent with infectious or vascular insults

AD=Alzheimer's disease. *Hippocampal amnesic syndrome might be difficult to identify in the moderately severe to severe dementia stages of the disease, in which in-vivo evidence of Alzheimer's pathology might be sufficient in the presence of a well characterised dementia syndrome. †Additional investigations, such as blood tests and brain MRI, are needed to exclude other causes of cognitive disorders or dementia, or concomitant pathologies (vascular lesions).

Panel 2: IWG-2 criteria for atypical AD (A plus B at any stage)

A Specific clinical phenotype (one of the following)

- Posterior variant of AD (including)
 - An occipitotemporal variant defined by the presence of an early, predominant, and progressive impairment of visuo-perceptive functions or of visual identification of objects, symbols, words, or faces
 - A biparietal variant defined by the presence of early, predominant, and progressive difficulty with visuospatial function, features of Gerstmann syndrome, of Balint syndrome, limb apraxia, or neglect
- Logopenic variant of AD defined by the presence of an early, predominant, and progressive impairment of single word retrieval and in repetition of sentences, in the context of spared semantic, syntactic, and motor speech abilities
- Frontal variant of AD defined by the presence of early, predominant, and progressive behavioural changes including association of primary apathy or behavioural disinhibition, or predominant executive dysfunction on cognitive testing
- Down's syndrome variant of AD defined by the occurrence of a dementia characterised by early behavioural changes and executive dysfunction in people with Down's syndrome

B In-vivo evidence of Alzheimer's pathology (one of the following)

- Decreased $A\beta_{1-42}$ together with increased T-tau or P-tau in CSF
- Increased tracer retention on amyloid PET
- Alzheimer's disease autosomal dominant mutation present (in *PSEN1*, *PSEN2*, or *APP*)

Exclusion criteria* for atypical AD

History

- Sudden onset
- Early and prevalent episodic memory disorders

Other medical conditions severe enough to account for related symptoms

- Major depression
- Cerebrovascular disease
- Toxic, inflammatory, or metabolic disorders

AD=Alzheimer's disease. *Additional investigations, such as blood tests and brain MRI, are needed to exclude other causes of cognitive disorders or dementia, or concomitant pathologies (vascular lesions).

CRITERIS IWG-2 (2014)

Panel 3: IWG-2 criteria for mixed AD (A plus B)

A Clinical and biomarker evidence of AD (both are required)

- Amnesic syndrome of the hippocampal type or one of the clinical phenotypes of atypical AD
- Decreased $A\beta_{1-42}$ together with increased T-tau or P-tau in CSF, or increased tracer retention on amyloid PET

B Clinical and biomarker evidence of mixed pathology

For cerebrovascular disease (both are required)

- Documented history of stroke, or focal neurological features, or both
- MRI evidence of one or more of the following: corresponding vascular lesions, small vessel disease, strategic lacunar infarcts, or cerebral haemorrhages

For Lewy body disease (both are required)

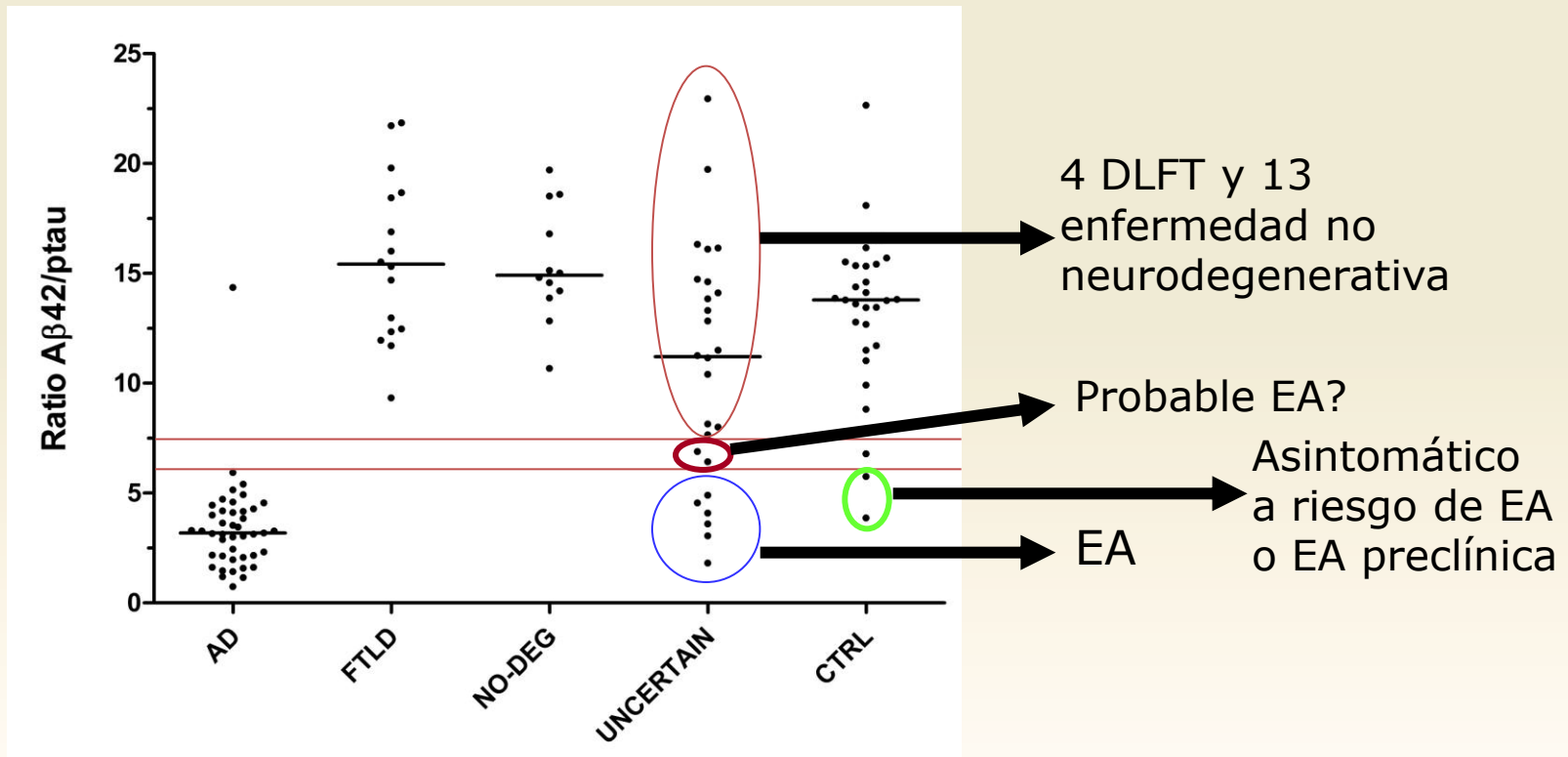
- One of the following: extrapyramidal signs, early hallucinations, or cognitive fluctuations
- Abnormal dopamine transporter PET scan

AD=Alzheimer's disease.

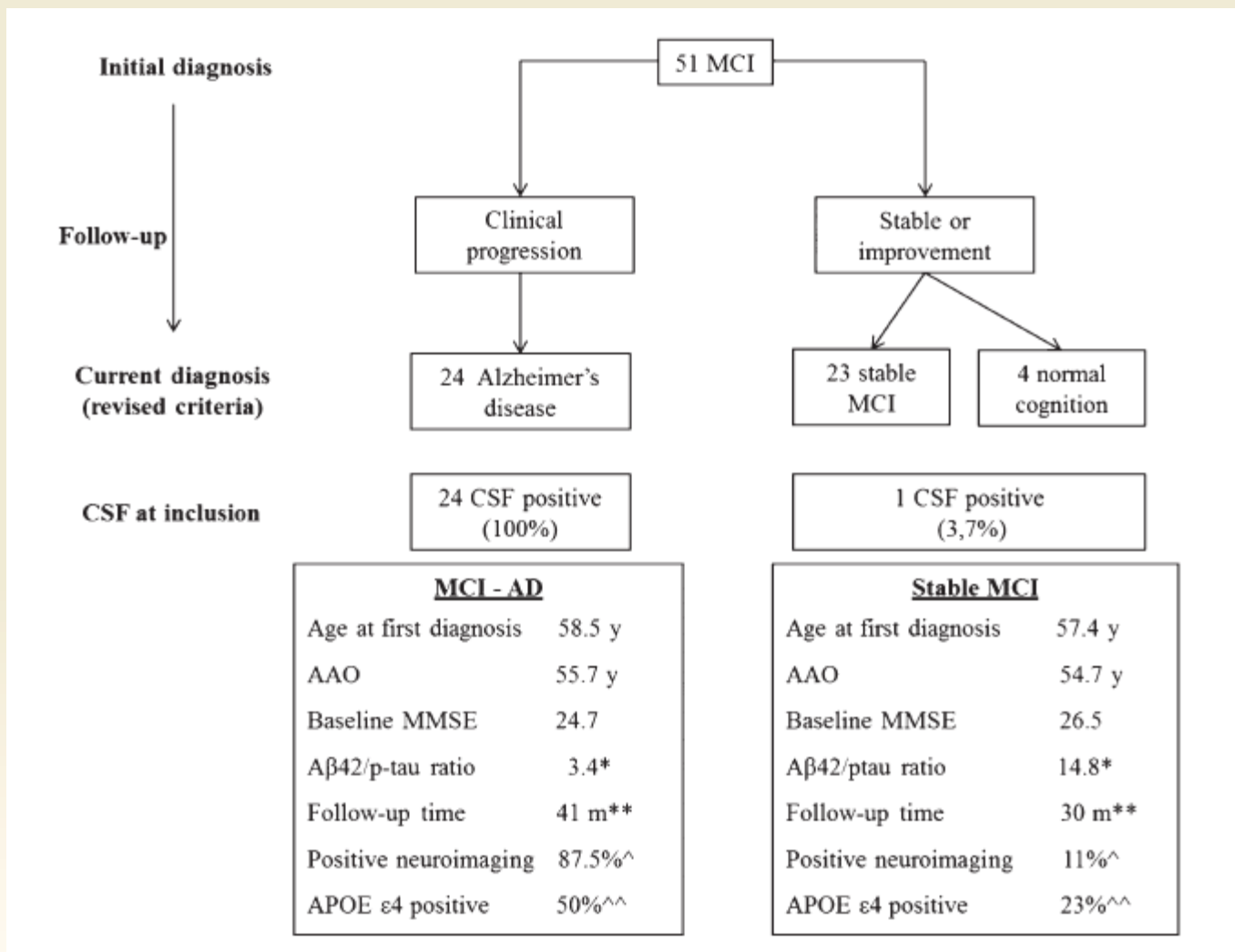
EXPERINENCIA PROPIA BIOMARCADORES LCR

El 92% de los pacientes con dudas diagnósticas tenían un valor claro de la ratio $A\beta_{42}/p\text{-tau}$:

- < 5.5 en 7 sujetos
- > 7.5 en 17 sujetos
- valor "dudoso" en 2 paciente



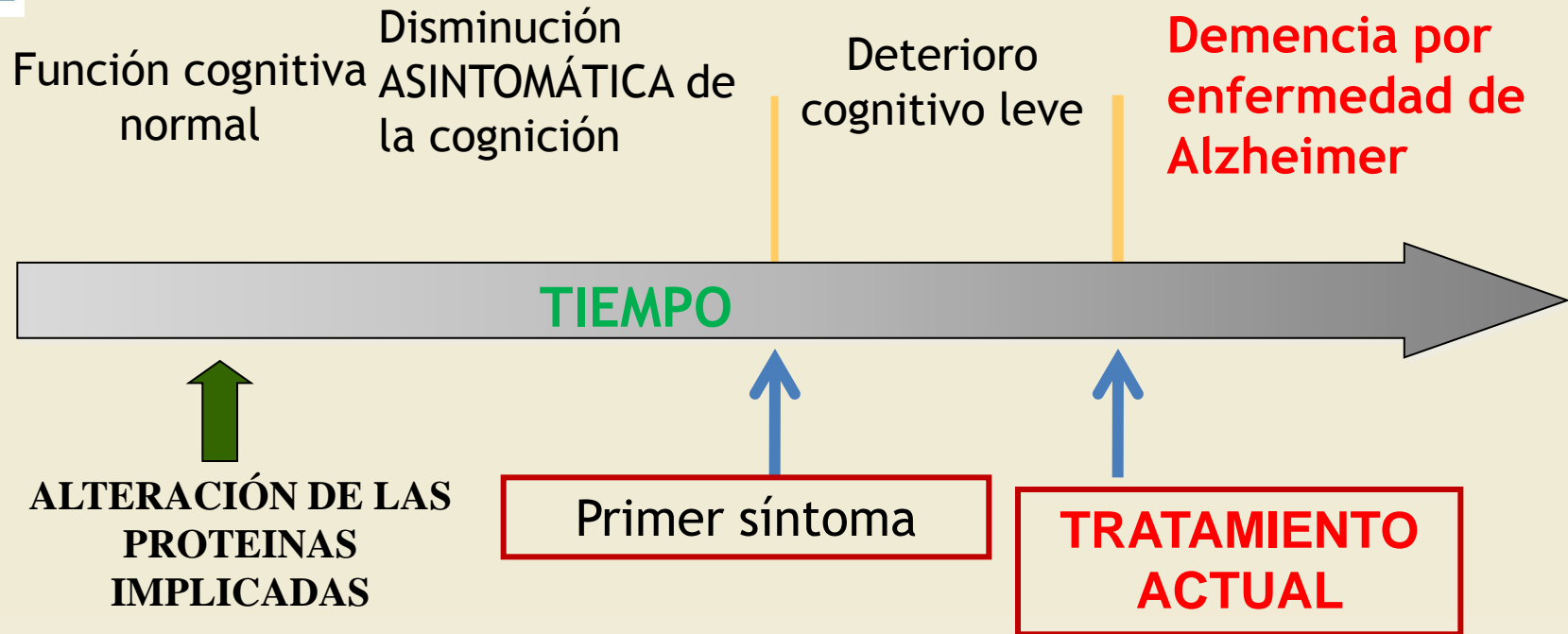
EXPERINENCIA PROPIA BIOMARCADORES LCR



TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

An iceberg floating in the ocean, with only a small portion visible above the water surface and a much larger portion submerged below. This serves as a metaphor for the hidden nature of Alzheimer's disease.

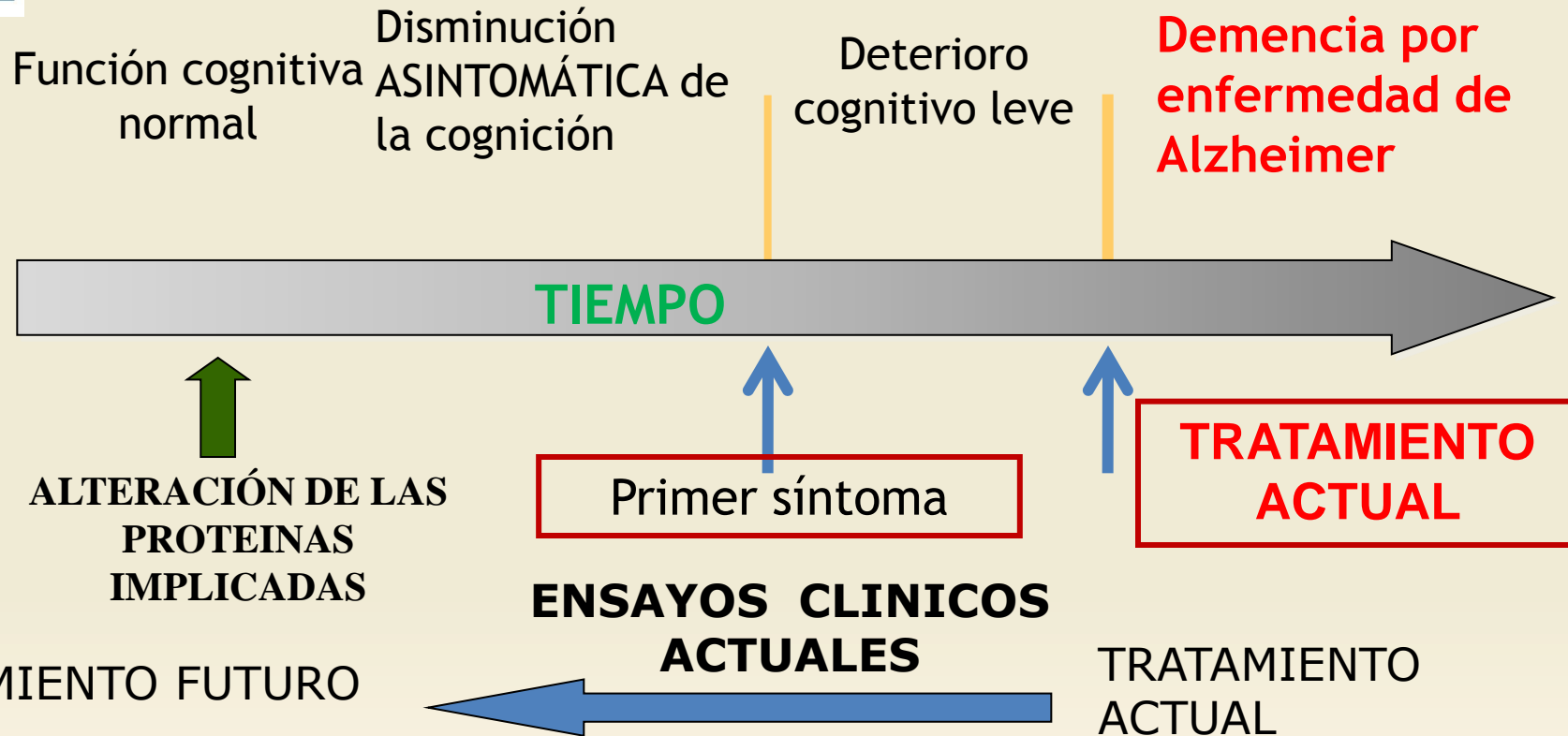
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ACTUAL



- Puramente sintomático: mejora la cognición durante un tiempo
- NO cura la enfermedad ni influye en su progresión a nivel cerebral
- No cambia el depósito de proteínas (amiloide y tau a nivel cerebral)
- No aumenta la supervivencia
- Autorizado solo en pacientes con demencia (no en fases no demencia)



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO FUTURO



- Múltiples anticuerpos monoclonales anti-amiloide
- Fármacos orales que disminuyen la producción de amiloide (inhibidores enzimas, inh BACE)
- Eliminar el amiloide de la sangre y de rebote del cerebro (inmunoglobulinas, plasmaféresis)

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL



Arnold Pick:

Ueber die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie.

Prager Medicinische Wochenschrift, 20. April 1892, 17. Jahrgang, Nr. 16: 165-167

Während es jetzt bezüglich der progressiven Paralyse der Irren feststeht, dass ebenso wie andere stationäre Herderscheinungen auch die bei derselben oft in frühen Stadien vorkommenden Formen der Aphasie, nur selten durch eine complicirte größere Localaffection bedingt sind, ist das Gleiche bezüglich der als anatomische Grundlage der einfachen nicht complicirten Dementia senilis anzusehenden Hirnatrophie bisher noch nicht in Betracht gezogen; vielmehr kann man als die dafür allgemein gültige Ansicht die bezeichnen, dass, wenn man von der als „amnestisch“ bezeichneten Form der Aphasie absieht, alle anderen die Dementia senilis begleitenden Aphasieformen durch die Complication grober Herdläsionen bedingt sind. Am schärfsten findet sich der hier hervorgehobene Gegensatz präcisirt in einem Ausspruche W e r n i c k e s, der

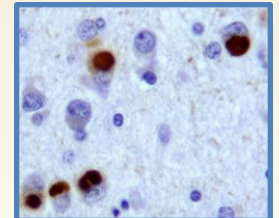
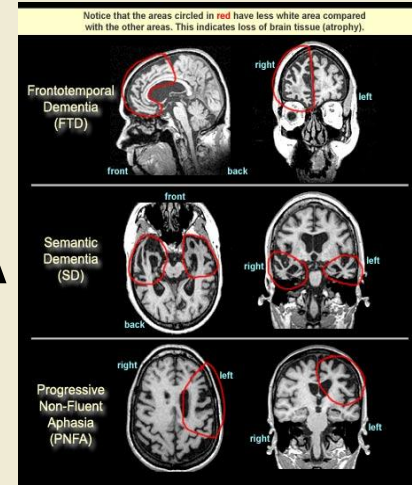
CLÍNICA

RADIOLÓGICA

HETEROGÉNEA

GENÉTICA

PATOLÓGICA



DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

- La DFT es la tercera causa más frecuente de demencia neurodegenerativa
- Segunda de inicio precoz (frecuente inicio antes de los 65 años): EA (40-60%) y DLFT (20-30%). Sin embargo los casos de inicio tardío no son infrecuentes (aprox 25%) y con frecuencia son mal diagnosticados.
- vcDFT: Deterioro del **comportamiento social y del procesamiento emocional**
- DD en ocasiones difícil con otras demencias neurodegenerativas (EA), trastornos PSQ e incluso la normalidad
- Importantes repercusiones socio-laborales-legals
- Presenta un importante componente genético
- Se puede asociar a síntomas parkinsonianos y/o de motoneurona

DLFT GENÉTICAMENTE DETERMINADA

Genes implicados en la DLFT:

- ✓ Gen *MAPT* 5-15%
- ✓ Gen *PGRN* 5-15%
- ✓ Gen c9FTD/ALS (*C9ORF72*) 5%-15%
- ✓ Gen *VCP* (*miopatía por cuerpos de inclusión, Paget y DFT*)
- ✓ Gen *CHMP2B*
- ✓ Gen *FUS* (*principalmente ELA*)
- ✓ Gen *TARDBP* (*principalmente ELA*)

Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia

Katya Rascovsky,¹ John R. Hodges,² David Knopman,³ Mario F. Mendez,^{4,5} Joel H. Kramer,⁶ John Neuhaus,⁷ John C. van Swieten,⁸ Harro Seelaar,⁸ Elise G. P. Dopper,⁸ Chiadi U. Onyike,⁹ Argye E. Hillis,¹⁰ Keith A. Josephs,³ Bradley F. Boeve,³ Andrew Kertesz,¹¹ William W. Seeley,⁶ Katherine P. Rankin,⁶ Julene K. Johnson,¹² Maria-Luisa Gorno-Tempini,⁶ Howard Rosen,⁶ Caroline E. Prioleau-Latham,⁶ Albert Lee,⁶ Christopher M. Kipps,^{13,14} Patricia Lillo,² Olivier Piguet,² Jonathan D. Rohrer,¹⁵ Martin N. Rossor,¹⁵ Jason D. Warren,¹⁵ Nick C. Fox,¹⁵ Douglas Galasko,^{16,17} David P. Salmon,¹⁶ Sandra E. Black,¹⁸ Marsel Mesulam,¹⁹ Sandra Weintraub,¹⁹ Brad C. Dickerson,²⁰ Janine Diehl-Schmid,²¹ Florence Pasquier,²² Vincent Deramecourt,²² Florence Lebert,²² Yolande Pijnenburg,²³ Tiffany W. Chow,^{24,25} Facundo Manes,²⁶ Jordan Grafman,²⁷ Stefano F. Cappa,^{28,29} Morris Freedman,^{24,30} Murray Grossman^{1,*} and Bruce L. Miller^{6,*}

- All cases in the study (n = 176) met modified Mackenzie criteria for FTLD
- Pathology classifications were as follows: 70 cases were classified as FTLD tau, 48 FTLD-TDP, 32 FTLD-UPS NOS, 17 FTLD-ni NOS, 6 FTLD-FUS, 1 FTLD-IF NOS and 2 cases with incomplete immunohistochemistry were classified as 'other' (FTLD-NOS).

POSSIBLE vCDFT: CLINIC 3/6

Table 3 International consensus criteria for behavioural variant FTD (FTDC)

I. Neurodegenerative disease

The following symptom must be present to meet criteria for bvFTD

- A. Shows progressive deterioration of behaviour and/or cognition by observation or history (as provided by a knowledgeable informant).

II. Possible bvFTD

Three of the following behavioural/cognitive symptoms (A–F) must be present to meet criteria. Ascertainment requires that symptoms be persistent or recurrent, rather than single or rare events.

- A. Early* behavioural disinhibition [one of the following symptoms (A.1–A.3) must be present]:
 - A.1. Socially inappropriate behaviour
 - A.2. Loss of manners or decorum
 - A.3. Impulsive, rash or careless actions
- B. Early apathy or inertia [one of the following symptoms (B.1–B.2) must be present]:
 - B.1. Apathy
 - B.2. Inertia
- C. Early loss of sympathy or empathy [one of the following symptoms (C.1–C.2) must be present]:
 - C.1. Diminished response to other people's needs and feelings
 - C.2. Diminished social interest, interrelatedness or personal warmth
- D. Early perseverative, stereotyped or compulsive/ritualistic behaviour [one of the following symptoms (D.1–D.3) must be present]:
 - D.1. Simple repetitive movements
 - D.2. Complex, compulsive or ritualistic behaviours
 - D.3. Stereotypy of speech
- E. Hyperorality and dietary changes [one of the following symptoms (E.1–E.3) must be present]:
 - E.1. Altered food preferences
 - E.2. Binge eating, increased consumption of alcohol or cigarettes
 - E.3. Oral exploration or consumption of inedible objects
- F. Neuropsychological profile: executive/generation deficits with relative sparing of memory and visuospatial functions [all of the following symptoms (F.1–F.3) must be present]:
 - F.1. Deficits in executive tasks
 - F.2. Relative sparing of episodic memory
 - F.3. Relative sparing of visuospatial skills

PROBABLE vcDFT: Neuroimatge

Amb PATOLOGIA vcDFT definitiva: AP o GENÈTICA

Table 3 International consensus criteria for behavioural variant FTD (FTDC)

III. Probable bvFTD

All of the following symptoms (A–C) must be present to meet criteria.

- A. Meets criteria for possible bvFTD
- B. Exhibits significant functional decline (by caregiver report or as evidenced by Clinical Dementia Rating Scale or Functional Activities Questionnaire scores)
- C. Imaging results consistent with bvFTD [one of the following (C.1–C.2) must be present]:
 - C.1. Frontal and/or anterior temporal atrophy on MRI or CT
 - C.2. Frontal and/or anterior temporal hypoperfusion or hypometabolism on PET or SPECT

IV. Behavioural variant FTD with definite FTLN Pathology

Criterion A and either criterion B or C must be present to meet criteria.

- A. Meets criteria for possible or probable bvFTD
- B. Histopathological evidence of FTLN on biopsy or at post-mortem
- C. Presence of a known pathogenic mutation

V. Exclusionary criteria for bvFTD

Criteria A and B must be answered negatively for any bvFTD diagnosis. Criterion C can be positive for possible bvFTD but must be negative for probable bvFTD.

- A. Pattern of deficits is better accounted for by other non-degenerative nervous system or medical disorders
- B. Behavioural disturbance is better accounted for by a psychiatric diagnosis
- C. Biomarkers strongly indicative of Alzheimer's disease or other neurodegenerative process

Objetivos

1. Valorar la sensibilidad de los criterios revisados vcDFT (Rascovsky et al 2011) en una **cohorte con diagnóstico patológico de DLFT**
2. Valorar los diagnósticos patológicos en una cohorte de sujetos con **diagnóstico clínico de variante conductual de la DFT** y la relación entre criterios clínicos/diagnóstico patológico (VPP VPN en una cohorte con un cuadro clínico compatible)
3. Evaluar la influencia de la edad de inicio en la correlación clínico-patológica y el rendimiento diagnóstico de los criterios

Métodos

Sujetos: revisión de datos clínicos y patológicos **BTN-HC-IDIBAPS**

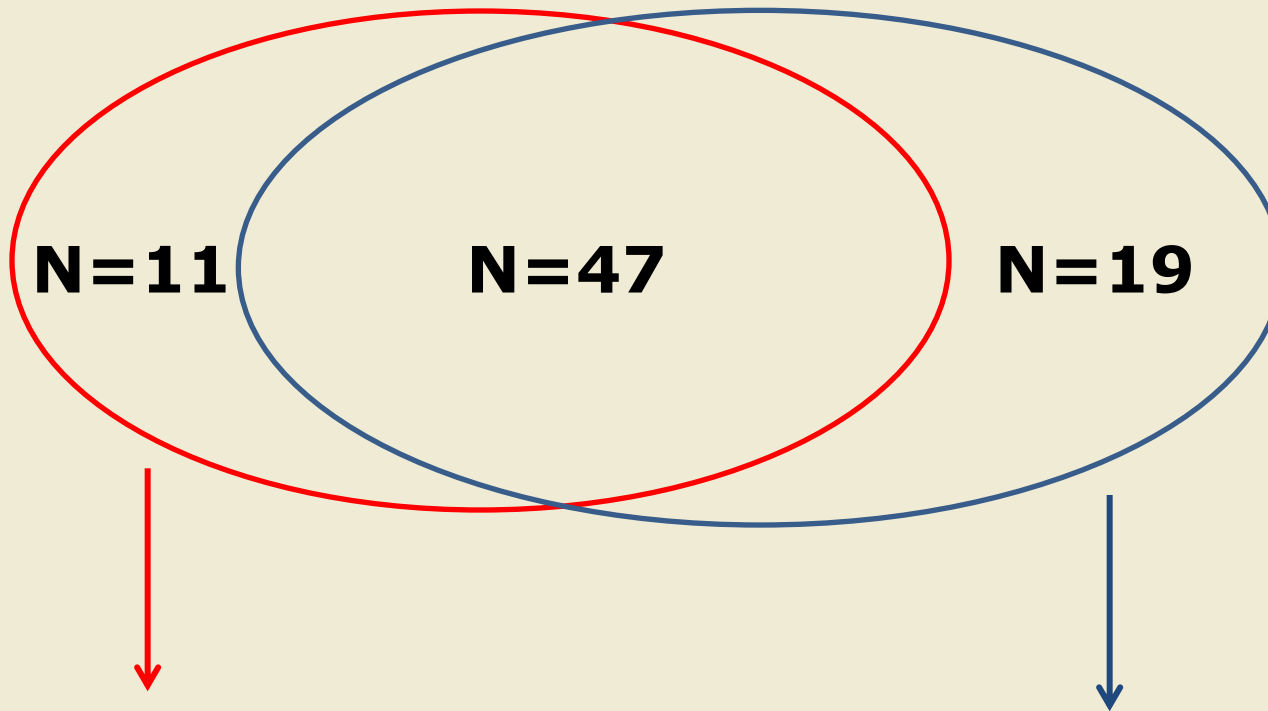
1. Cohorte **diagnóstico patológico DLFT** (Mackenzie et al. 2010)
Exclusión: inicio clínico en forma de APP o parkinsonismo
copatología relevante (dos dgn patológicos de igual peso)
2. Cohorte **diagnóstico clínico *premortem* vcDFT/demencia frontal/demencia conductual**

Procedimientos: revisión caso por caso:

- Datos clínicos: edad inicio/muerte, Hf^a, items diagnósticos DFTvc, neuroimagen en vida, datos genéticos, diagnóstico premortem, enfermedad motoneurona en vida, estudios genéticos
- Datos patológicos: Diagnóstico patológico principal/Subtipo, Copatología

1. Cohorte patológica DLFT
N=58

2. Cohorte diagnóstico clínico vcDFT
N=66



Sensibilidad criterios
Influencia edad inicio
Falsos negativos criterios
Diagnósticos clínicos
discordantes

VPP VPN en contexto clínico
sugestivo
Influencia edad inicio
Falsos positivos criterios
Diagnósticos patológicos
discordantes

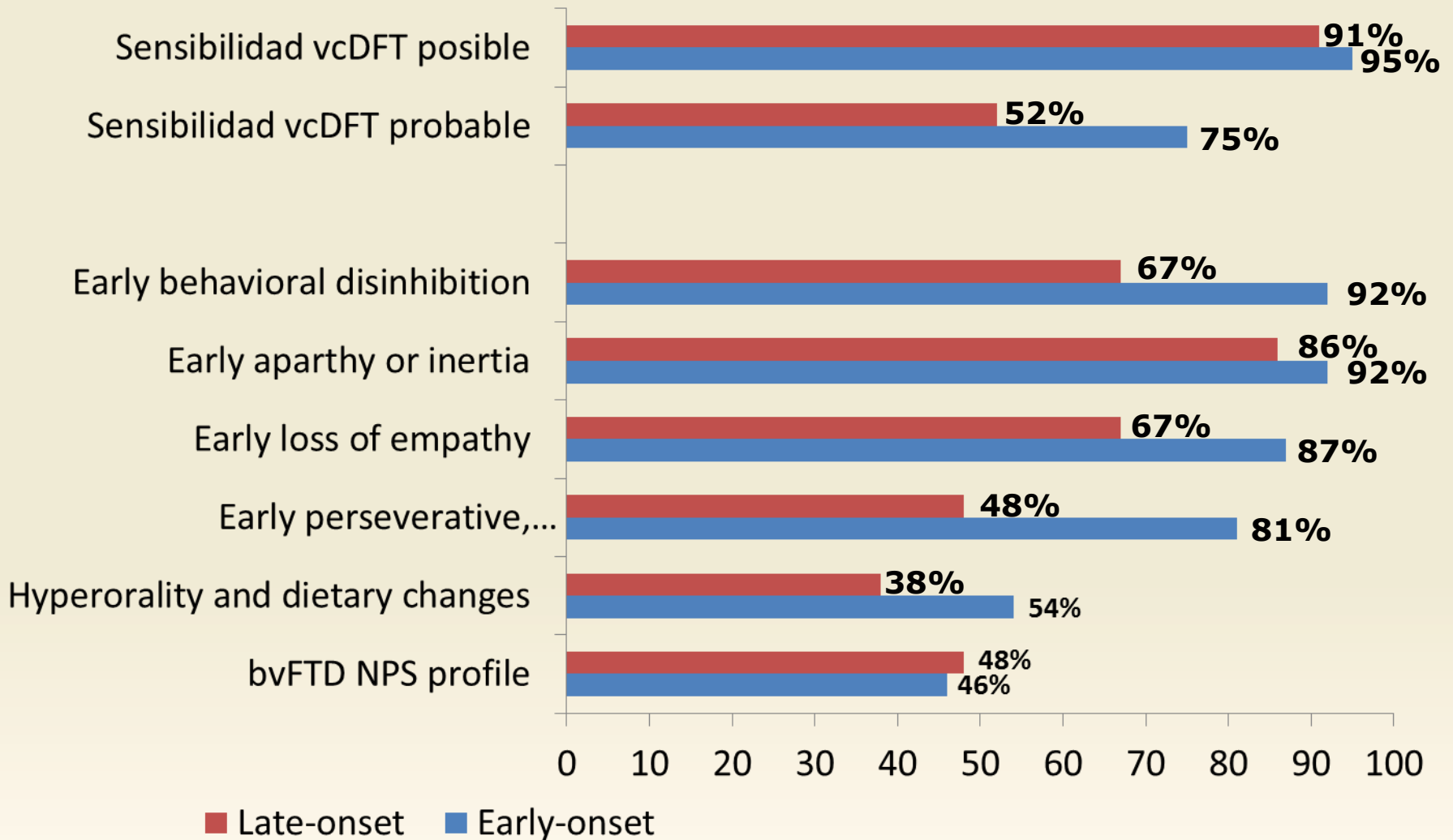
Demográficos

N	58
Varones	42 (72%)
Edad inicio: Media (DS) Rango	59,9 (11,7) 30-85
Early-onset	37 (64%)
Edad muerte: Media(DS) Rango	66,3 (11,2) 34-92
Motoneurona	13 (22%)

	Inicio precoz	Inicio tardío
N	37	21
Varones	28 (76%)	14 (67%)
Edad inicio: Media (DS) Rango	53,3 (8,4) 30-64	71,5(6,4) 65-85
Edad muerte: Media(DS) Rango	60,1 (8,7) 34-72	76,6 (6,9) 68-92
Motoneurona	10 (27%)	3 (14%)

Early (37) versus late-onset (21)

Número items + inicio precoz = 4,5 tardío = 3,5



II. Cohorte diagnóstico Clínico vc DFT

Demográficos

N	66
Varones (%)	49 (74%)
Edad inicio: Media (DS) Rango	60,6 (11,6) 30-83
Early-onset (%)	39 (59%)
Edad muerte: Media(DS) Rango	67,4(11) 34-91
Motoneurona	13 (20%)

	Inicio precoz	Inicio tardío
N	39	27
Varones	29 (74%)	20 (74%)
Edad inicio: Media (DS) Rango	53 (8) 30-64	71,5 (5,6) 65-83
Edad muerte: Media(DS) Rango	60 (8,5) 34-72	76,9 (5,8) 68-91
Motoneurona	11 (28%)	2 (8%)

Anatomía patológica

	Inicio precoz	Inicio tardío
N	39	27
AP DLFT	34 (87%)	13 (48%)
AP NO DLFT	5 (13%) 2 EA 2 Lewy 1 Leucodistrofia	14 (52%) 10 EA 2 Vascular 1 Lewy

VPP y VPN - edad inicio

		DLFT AP 0No 1 Si		Total
		0	1	
Criterios clinicos DFTbv posible(Raskosky 2011)	0	3	0	3
0No 1 Si	1	2	34	36
Total		5	34	39

		DLFT AP 0No 1 Si		Total
		0	1	
0		11	0	11
1		3	13	16
		14	13	27

	Inicio precoz	Inicio tardío
VPP (DFTbv posible)	94,4%	81.3%
VPN (DFTbv posible)	100%	100%

Falsos positivos criterios

Inicio precoz: 2 sujetos

Inicio tardío: 3 sujetos



MAIL CONTACTE: allado@clinic.cat