

I JORNADA D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

Reptes diagnòstics i terapèutics en demències i cefalees



5 OCTUBRE 2012

hp
Hospital Plató

Àrea Integral
de Salut
Barcelona Esquerra

C S B Consorci Sanitari de Barcelona
Ens públic de la Generalitat de Catalunya
i l'Ajuntament de Barcelona

CLÍNICA
Corporació Sanitària

Capio Hospital Universitari Sagrat Cor

Institut Català de la Salut
Àmbit d'Atenció Primària
Barcelona Ciutat

CAPS
eixample

eap
HOSPITAL DE PLECS

eap
Poble-sec

MALALTIA D'ALZHEIMER I DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL

Dr. Albert Lladó Plarrumaní
Unitat d'Alzheimer i altres trastorns cognitius
Hospital Clínic Barcelona

ÍNDEX

- MALALTIA D' ALZHEIMER:
 - Epidemiologia,
 - Etiologia
 - Genètica
 - Clínica i Criteris diagnòstics (NINDS-ADRDA)
- DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL: altres causes de demències i estudi de correlació clínic-patològica
- BIOMARCADORS DE LA MALALTIA D' ALZHEIMER (LCR)
- NOUS CONCEPTES: Proposta nous criteris de MA per la investigació / Criteris NIA-AA 2011
- CONCLUSIONS



EPIDEMIOLOGIA

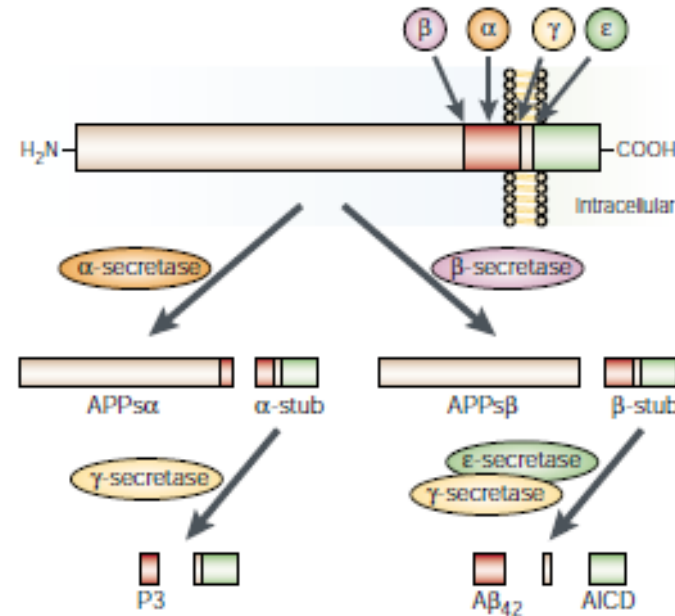
- És la causa més freqüent de demència neurodegenerativa en els països desenvolupats
- La seva prevalença s'incrementa amb l'edat
- Prevalença: - 0.6 %-1% entre 65-69 anys
 - al voltant del 30% a edats => 90 anys.
- MA d'inici precoç (<60 anys) és poc freqüent (1-3% dels casos i és en un 60% familiar).



ETIOLOGIA

1. La etiologia de la MA és desconeguda, si bé es considera una malaltia de causa multifactorial i complexa, amb l'edat com a factor de risc més important.

2. Hipòtesis de la cascada amiloide: paper central del pèptid A β amiloide. Així, existiria un desequilibri crònic entre la producció i l'eliminació del pèptid A β amiloide i la seu acúmul iniciaria una complexa cascada que acabaria amb la pèrdua neuronal.



GENÈTICA

1. MA poligènica d'etiologia complexa: la majoria dels casos (al·lel e4 del gen *APOE*)
 2. MA monogènica, representa només < 1% dels casos:
 - Gen de la proteïna precursora d'amiloide (*APP*),
 - Gen de la presenilina 1 (*PSEN1*)
 - Gen de la presenilina 2 (*PSEN2*),
- *Tots causen una MA d'inici precoç amb un patró hereditari autosòmic dominant.



CARACTERÍSTIQUES CLÍNIQUES

Els símptomes de la MA es poden dividir en cognitius i conductuals, els quals generen globalment una alteració funcional que es tradueix en la dificultat del pacient per les AVD.

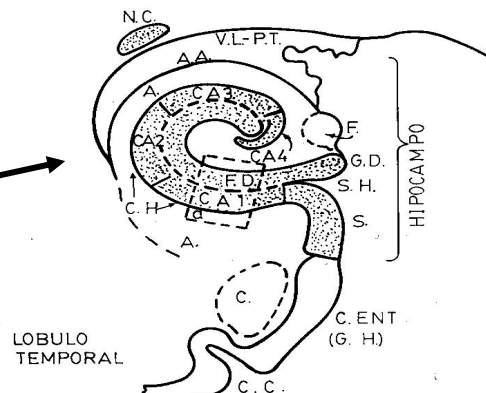
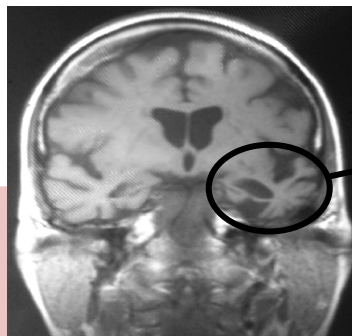
Pèrdua insidiosa i progressiva de la memòria episòdica (fets recents)



Dèficits altres dominis cognitius com orientació temporal i espacial, llenguatge, pràxies, gnòsies o funció executiva.

La memòria a llarg plaç es manté fins a fase més avançades.

Conducta: els símptomes més freqüents són l'apatia, depressió i l'irritabilitat, podent aparèixer també en fases més avançades al·lucinacions (visuals o auditives), i idees delirants.



CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques

Les repercussions en les activitats de la vida diària també es veuen afectades progressivament.

Disminució de les activitats laborals i socials



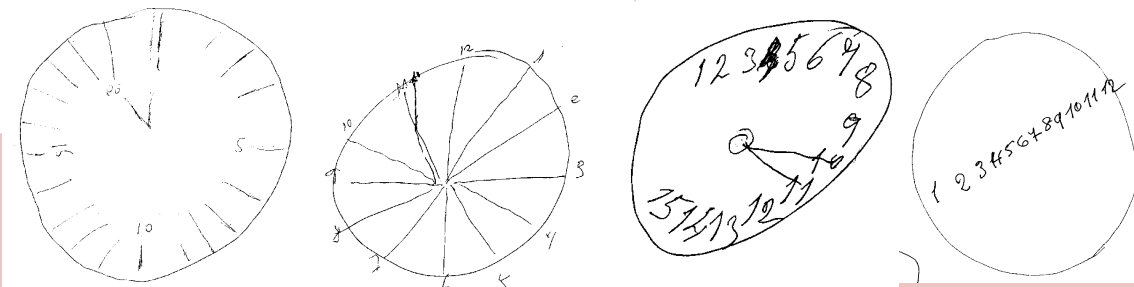
Alteració en les activitats instrumentals (maneig d'objectes domèstics, diners, cuina o feines domèstiques)



Posteriorment alteració de les activitats bàsiques de la vida diària (higiene, vestir, alimentació o control d'esfínters).



El pacient acaba evolucionant a un estat vegetatiu i sol morir per una malaltia intercurrent (pneumònia,...)



CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques

Si bé hem descrit la forma més freqüent de MA, aquesta és una malaltia molt heterogènia tant en edats de presentació, com en velocitat de progressió, però també en els símptomes inicials.

- MA amb afectació d'àrees cerebrals de localització anterior (frontal), caracteritzada per alteracions conductuals molt cridaneres.

-MA amb afectació àrees llenguatge: AFÀSIA LOGOPÈNCIA

-MA amb afectació d'àrees cerebrals de localització posterior (occipital), caracteritzada principalment per alteracions visuoespacials: ATROFIA CORTICAL POSTERIOR



DIAGNÒSTIC

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 hipertonia, 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

- Basats en criteris clínics (Criteris NINCDS-ADRDA, Criteris DSM-IV)
- No permeten diagnòstic precoç. Diagnòstic tardà, en la fase de demència (requisit ineludible)
- El diagnòstic definitiu de la MA requereix l' examen anatomopatològic del cervell.
- No permeten un diagnòstic etiològic
 - Basats en l'exclusió
 - Absència de biomarcadors

Sensibilitat 81 %, especificitat 70%



DIAGNÒSTIC

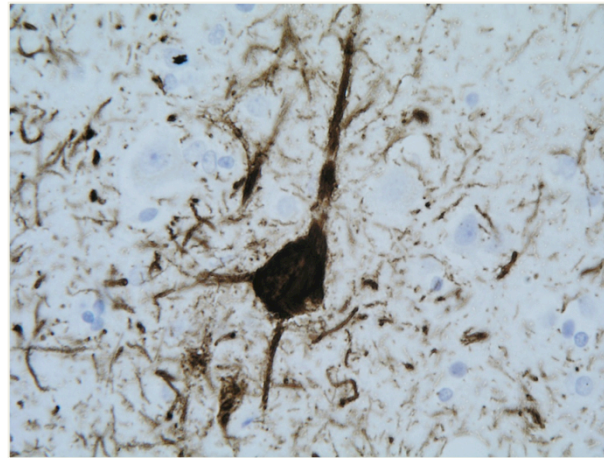
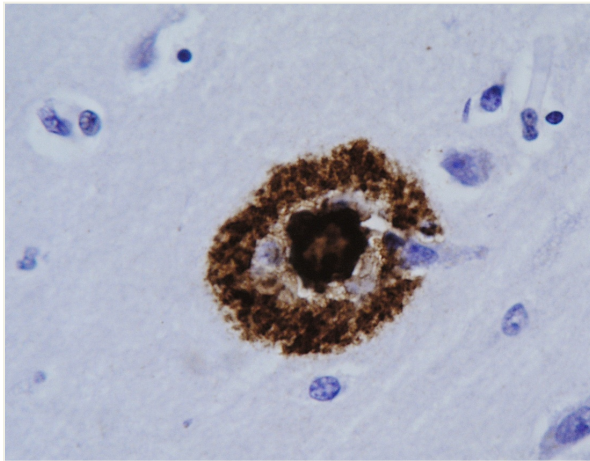
Davant la sospita d'una MA (i qualsevol causa neurodegenerativa) hem de realitzar les següents proves per objectivar el dèficit cognitiu i descartar causes potencialment tractables:

- Exploració física incloent un examen neurològic
- Estudi neuropsicològic,
- Analítica: general, Vit B12, fòlic, TSH i T4.
- Una neuroimatge



ANATOMIA PATOLÒGICA

1. Macroscòpic: atrofia cerebral de predomini cortical més pronunciada en el còrtex temporal medial.
2. Microscòpic: presència de plaques senils ($A\beta$ amiloide) i cabdells neurofibrilars (proteïna tau). Acompanyant aquestes lesions característiques s'observa una pèrdua neuronal amb la corresponent reducció de neurotransmissors, generant-se com a conseqüència les manifestacions clíniques de la malaltia.



DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL DE LA MALALTIA ALZHEIMER



ALTRES DEMÈNCIES NEURODEGENERATIVES

- Demència per cossos de Lewy
- Degeneració lobar frontotemporal (3 variants)
- Demència associada a altre malalties neurodegeneratives: prionopaties, malaltia Huntington, malaltia de Parkinson, Paràlisi Supranuclear progressiva; degeneració corticobasal...



DEMÈNCIES SECUNDÀRIES

1. Demència vascular
2. Origen metabòlic-endocrí, com el síndrome de Wernicke-Korsakoff, dèficit de vitamina B12 o àcid fòlic, hipotiroïdisme o hipertiroidisme.
3. Alteracions del LCR (Hidrocefàlia normotensiva),
4. Demències d'origen infeccios (complex demència-SIDA, neurosífilis),
5. Demència associada a alteracions psiquiàtriques (depressió, esquizofrènia),
6. Demència per traumatismes cranials (hematoma subdural crònic),
7. Neoplàsies,
8. Demència d'origen tòxic (alcohol, fàrmacs) o
9. Demències inflamatòries o autoimmunes.



DEMÈNCIA PER COSSOS DE LEWY



EPIDEMIOLOGIA

1. Predomina en homes
2. Edat d'inici habitualment entre 70-80 anys.
3. Segona causa més freqüent de demència neurodegenerativa primària (10-20%)



CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques

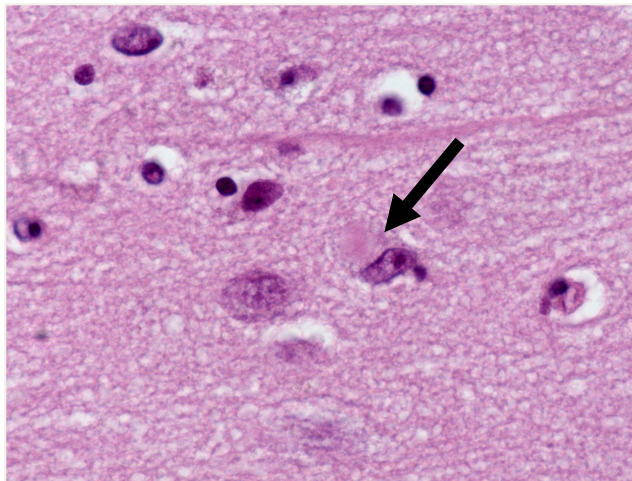
1. Síntomes cognitius: alteracions atencionals, executives i visuoespaials. Caràcter fluctuant del quadre cognitiu i del nivell de consciència,
2. Motores: signes extrapiramidals, principalment un parkinsonisme rígid-acinètic simètric amb gran inestabilitat postural i amímia facial, presents en les fases inicials en més del 50%.
3. Trastorns neuropsiquiàtrics són molt comuns (80 %) : al·lucinacions visuals de caràcter vívid (persones i animals) i deliris (idees de perjudici, deliris paranoides més estructurats, autorreferencials o de suplantació). Síntomes depressius, apatia i ansietat.
4. Altres: TCSREM, símptomes disautonòmics en fases inicials (incontinència urinària, hipotensió ortostàtica, síncope) i la hipersensibilitat a neuroleptics.



ANATOMIA PATOLÒGICA

A nivell neuropatològic aquesta entitat es caracteritza per la presència de cossos de Lewy, unes inclusions intraneuronals el component principal de les quals és la α -sinucleïna.

A diferència de la malaltia de Parkinson, en la DCL els cossos de Lewy es troben de forma difusa en el cervell afectant tant zones corticals com subcorticals.



DEGENERACIÓ LOBAR FRONTOTEMPORAL



EPIDEMIOLOGIA

- Tercera causa de demència neurodegenerativa. Segona en <65 anys.
- Inici habitualment entre 45-65 anys
- Es pot subdividir en:
 - Variant frontal (demència frontotemporal).
 - Afàsia primària progressiva no fluent
 - Demència semàntica



VARIANT FRONTAL O DEMÈNCIA FRONTOTEMPORAL

- Alteració conductual i de la personalitat (conductes antisocials, apatia, desinhibició, hiperactivitat, inquietud, afecte superficial, estereotípies i rituals,...)
- Alteració en la planificació, judici i flexibilitat mental
- Alteració del llenguatge
- Dèficit executiu (alteració atenció, estratègies, organització, seqüenciació, perseveració).
- Alteració memòria (memòria de treball)
- En estadis inicials solen mantenir orientació temporoespacial i habilitats perceptives, espacials i pràxies.



AFÀSIA PROGRESSIVA NO FLUENT

- Alteració del llenguatge: fluència disminuïda, tartamudeig, parafràsies fonèmiques i semàntiques. Anòmia. Agramaticalisme. Lectura amb dificultat i errors fonològics. Escriptura telegramàtica. Comprensió relativament conservada.
- La resta d'àrees cognitives preservades en estadis inicials (> 2 anys).

Atròfia insula/àrees premotores frontals inferiors i/o regions prefrontals anteriors



DEMÈNCIA SEMÀNTICA

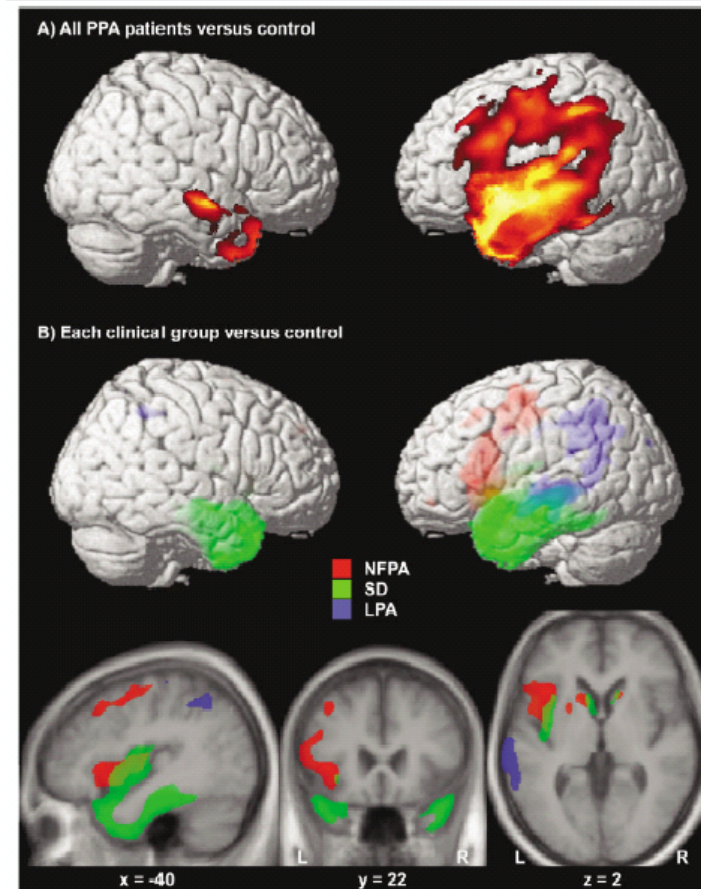
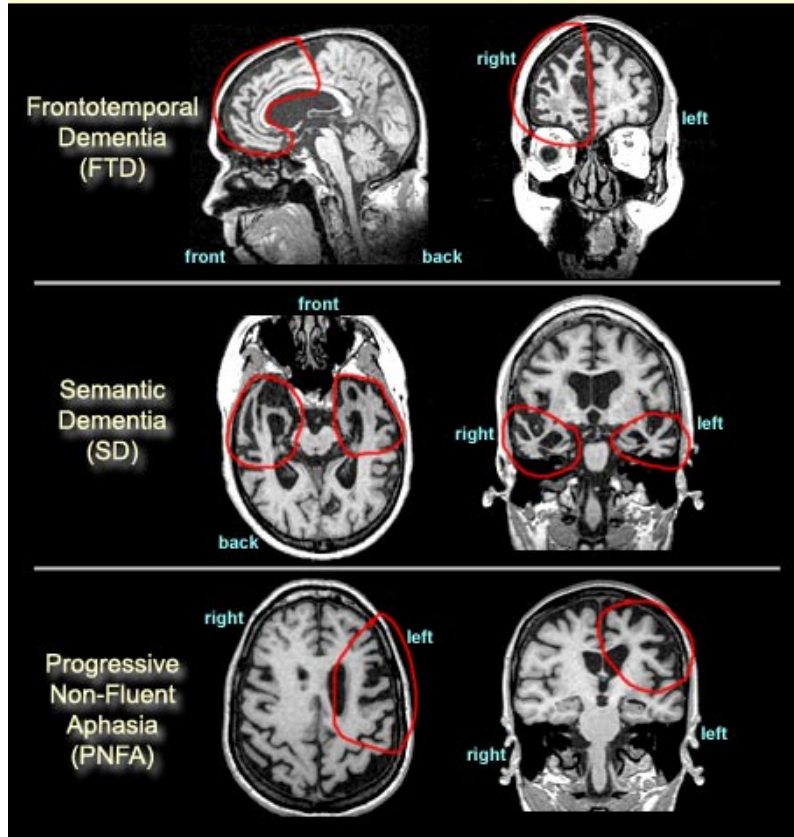
- Pèrdua de significat del material verbal i no verbal.
- Dificultat per nominar i comprendre paraules.
- Preservació de la fluència i repetició.
- Lectura amb errors de comprensió
- Agnòsia associativa i apropasognòsia
- Pot existir una alteració de la conducta (obsessius, estereotipats, excèntrics,...)

Atròfia temporal anterior



DEGENERACIÓ LOBAR FRONTOTEMPORAL

Notice that the areas circled in red have less white area compared with the other areas. This indicates loss of brain tissue (atrophy).



Gorno-Tempini, 2004



| Major molecular class | Recognized subtypes | Associated genes |
|-----------------------|---------------------|------------------|
| FTLD-tau | PiD | <i>MAPT</i> |
| | CBD | |
| | PSP | |
| | AgD | |
| | MSTD | |
| | NFT-dementia | |
| | WMT-GGI | |
| | Unclassifiable | |
| FTLD-TDP | Types 1-4 | <i>GRN</i> |
| | Unclassifiable | <i>VCP</i> |
| | | <i>9p</i> |
| | | <i>(TARDBP)</i> |
| 10-15% FTLD-UPS | FTD-3 | <i>CHMP2B</i> |
| | FTLD-FUS* | <i>(FUS)</i> |
| | | |
| | | |
| | NIFID | |
| | BIBD | |



DEMÈNCIA VASCULAR



DEMÈNCIA VASCULAR

- La DV es considerada la segona causa de demència en els països industrialitzats (>20%).
- Coexistència freqüent amb causes neurodegeneratives, sobretot MA: demències mixtes.
- La etiologia de la demència vascular (DV) inclou lesions hemorràgiques i isquèmiques cerebrals, de diverses causes, localització i tamany.
- Es pot classificar segons la seva patologia subjacent en:
 - demència multiinfart (infarts tromboembòlics en el territori de les grans artèries cerebrals),
 - demència vascular subcortical (malaltia isquèmica de petit vas),
 - demència per infart estratègic (infarts petits situats en àrees crítiques per la cognició com l'infart talàmic,...)
 - demència isquèmico-hipòxica (secundària a hipoperfusió cerebral crònica o a isquèmia cerebral global).



CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques

El perfil clínic de la DV és variable, ja que la seva etiologia és diversa.

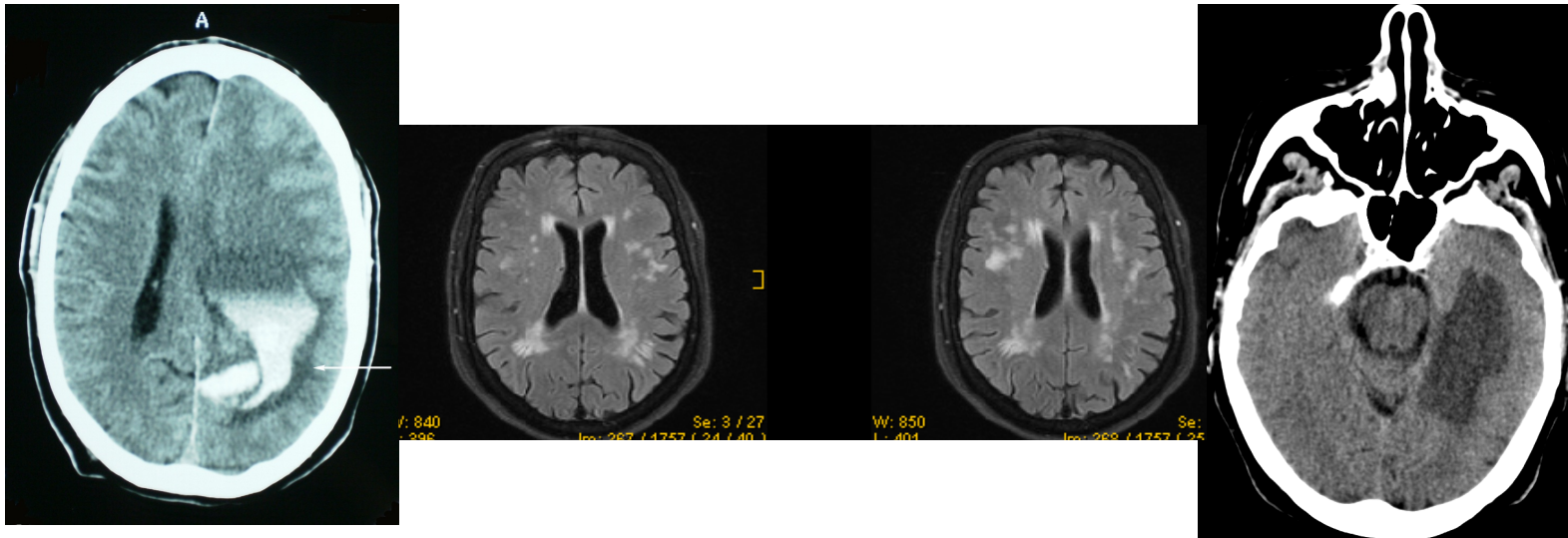
- **DV cortical:** combinació de diferents síndromes corticals d'inici agut, que poden tenir un curs progressiu o no. A l'exploració física solen haver-hi signes focals neurològics.

- **DV de petit vas:** patró subcortical caracteritzat per un dèficit de memòria, síndrome disexecutiu, lentitud en el processament de l'informació i alteracions neuropsiquiàtriques, amb canvis de personalitat i d'humor.



DEMÈNCIA VASCULAR

La imatge cerebral és essencial en el diagnòstic de la DV, sent la RMN millor que el TAC per identificar els infarts i les lesions isquèmiques subcorticals.



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

ABSTRACT

Objectives: Early-onset Alzheimer disease (EOAD) diagnosis often represents a challenge because of the high frequency of atypical presentations. Our aim was to describe the clinical features, *APOE* genotype, and its pathologic correlations of neuropathologic confirmed EOAD.

Methods: Retrospective review of clinical data (age at onset, family history, clinical presentation, diagnostic delay, diagnosis) and *APOE* genotype of patients with neuropathologically confirmed EOAD (<60 years).

Results: Forty cases were selected. Mean age at onset was 54.5 years (range 46–60). The mean disease duration was 11 years with a mean diagnostic delay of 3.1 years. A total of 37.5% had a nonmemory presentation. Behavioral/executive dysfunction was the most prevalent atypical presentation. Incorrect initial clinical diagnoses were common (53%) in patients with atypical presentations, but rare when anterograde amnesia was the presenting symptom (4%). The incorrect initial clinical diagnoses were 2 behavioral variant frontotemporal lobar degeneration, 2 normal pressure hydrocephalus, 1 semantic dementia, 1 primary progressive aphasia, 1 corticobasal degeneration, 1 pseudodementia with depression, and 1 unclassifiable dementia. *APOE* genotype was $\epsilon 3/\epsilon 3$ in 59%, with no significant differences between typical and atypical presentations. *APOE* $\epsilon 4$ was 3.3 times more frequent in subjects with family history of AD. A total of 97.5% of the cases presented advanced neurofibrillary pathology. A total of 45% of the patients had concomitant Lewy body pathology although localized in most cases and without a significant clinical correlate.

Conclusion: One third of patients with pathologic confirmed EOAD presented with atypical symptoms. Patients with EOAD with nonamnestic presentations often receive incorrect clinical diagnoses. *Neurology*® 2011;76:1–11

COINVESTIGATORS

Members of the Neurological Tissue Bank/University of Barcelona/Hospital Clínic NTB/UB/HC Collaborative Group: Teresa Ribalta, MD, PhD (Neurological Tissue Bank University of Barcelona/Hospital Clínic gathered and reviewed the pathologic data); Isabel Hernández, MD (Fundació ACE, Institut Català de Neurociències Aplicades Barcelona; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); Ana Mauleón, MD, PhD (Fundació ACE, Institut Català de Neurociències Aplicades Barcelona; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); Rafael Blesa, MD, PhD (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); Mercè Boada, MD, PhD (Fundació ACE, Institut Català de Neurociències Aplicades, Hospital Universitari Vall d'Hebron–Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); Miguel Aguilar, MD (Hospital Universitari Mútua de Terrasa; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); Ana Rojo, MD (Hospital Universitari Mútua de Terrasa; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); Ramón René, MD, PhD (Hospital Universitari de Bellvitge; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); Pilar Latorre, MD, PhD (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); Jordi Peña-Casanova, MD, PhD (Hospital del Mar; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); Pedro Roy, MD (Hospital Mare de Déu de la Mercè; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); Elena Barranco MD, PhD (Hospital General de Granollers; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); Pilar Azpiroz, MD (Àrea de Psicogeriatría, C.A.S.M. Benito Menni Sant Boi de Llobregat; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); Ernest Balaguer, MD, PhD (Capio Hospital General de Catalunya, Department of Neurology; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); Salvador Piles, MD (Hospital de Mollet; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); M. Rosich, MD (Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata, Tarragona; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); Begona Berlanga, MD (Hospital de Sant Joan Despi, Moixes Broggi; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); Segundino Lopez-Pousa, MD, PhD (Unitat de Valoració de la Memòria i les Demències, Centre Sociosanitari La República, Institut d'Assistència Sanitària, Salt; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript); Antoni Turón, MD, PhD (Unitat de Valoració de la Memòria i les Demències, Centre Sociosanitari La República, Institut d'Assistència Sanitària, Salt; submitted the clinical data, reviewed the final version of the manuscript).



- **OBJETIVO:** describir la frecuencia de diferentes fenotipos clínicos en una población de EA presenil con confirmación neuropatológica y sus correlatos clínico-patológicos
- **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



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 $\epsilon 3/\epsilon 3$, % | 59 | 58.3 | 60 | NS |
| APOE $\epsilon 4/\epsilon 3$, % | 28.2 | 25 | 33.3 | NS |
| APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$, % | 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 |

PRESENTACION 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.



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



Serum Progranulin Levels in Patients with Frontotemporal Lobar Degeneration and Alzheimer's Disease: Detection of *GRN* Mutations in a Spanish Cohort

Anna Antonell^a, Silvia Gil^a, Raquel Sánchez-Valle^a, Mircea Balasa^a, Beatriz Bosch^a, M^a Carmen Prat^b, Anne-Cécile Chiollaz^a, Manel Fernández^a, Jordi Yagüe^c, José Luis Molinuevo^a and Albert Lladó^{a,*}

^aAlzheimer's Disease and Other Cognitive Disorders Unit, Neurology Service, Hospital Clínic, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

^bCognitive Disorders Unit, Consorci Sanitari Parc Taulí, Sabadell, Spain

^cDepartment of Immunology, Hospital Clínic, Institut de Recerca Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

Handling Associate Editor: Christine van Broeckhoven

Accepted 23 April 2012

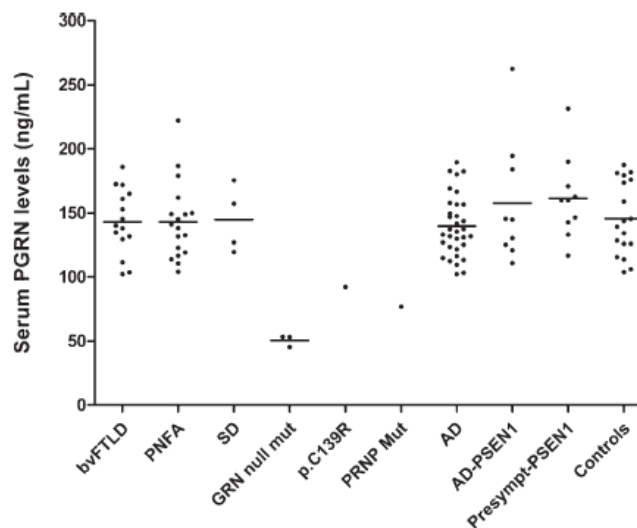


Table 2
 Serum progranulin levels and characteristics of subjects carrying a *GRN* mutation

| Patient No | Mutation | Serum PGRN (ng/mL) | Initial clinical diagnosis | Age ^a |
|--|-------------|--------------------|----------------------------|------------------|
| Null <i>GRN</i> mutations | | | | |
| Patient 1 | p.V279GfsX5 | 53.1 | bvFTLD | 74 |
| Patient 1's sibling | p.V279GfsX5 | 74.4 | PD | 72 |
| Patient 2 | p.C366fsX1 | 45.2 | AD | 61 |
| Patient 3 | p.C366fsX1 | 53.3 | PNFA | 58 |
| Pathogenic nature unclear^b | | | | |
| Patient 4 | p.C139R | 92.3 | PNFA | 67 |
| Patient 4's sibling | p.C139R | 95.4 | Asymptomatic | 66 |
| Patient 4's descendent | p.C139R | 89.3 | Asymptomatic | 42 |

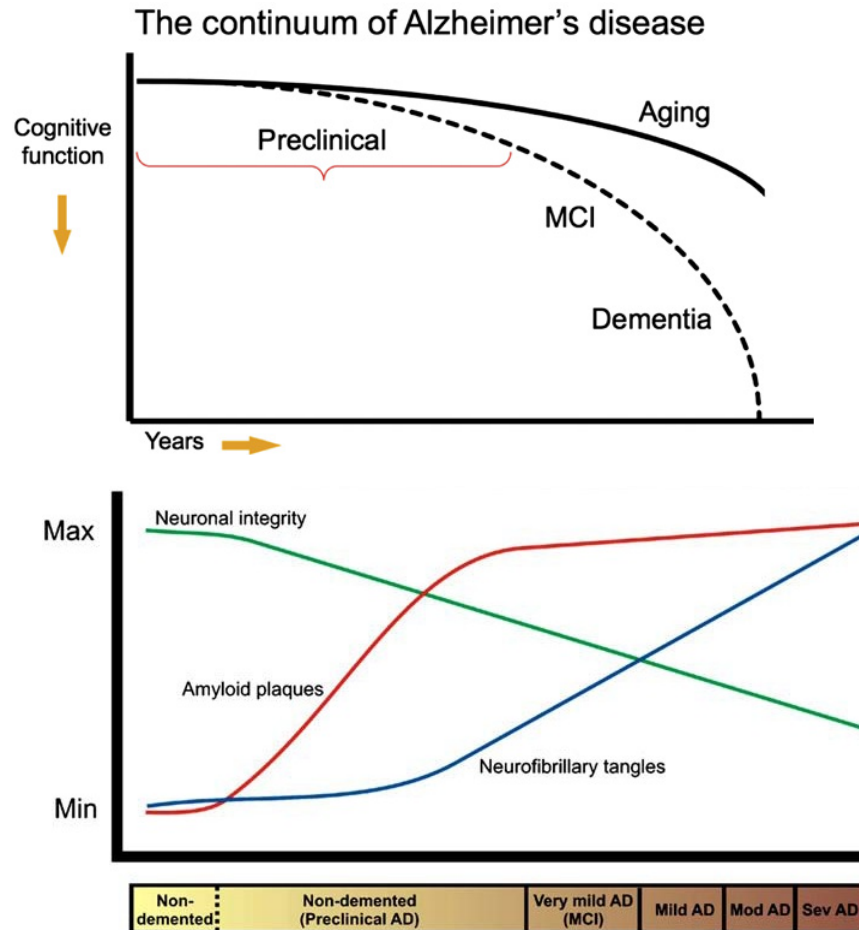
^aAt blood sampling. ^bPredicted pathogenic missense mutation based on the absence in control individuals and on in silico data (evolutionary conservation and effect on protein structure and stability). PGRN: Progranulin; PNFA: Progressive nonfluent aphasia; AD: Alzheimer's disease; bvFTLD: behavioral variant of frontotemporal lobar dementia; PD: Parkinson's disease.



BIOMARCADORES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (LCR)



La enfermedad empieza décadas antes del inicio de los síntomas



Sperling et al 2011



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

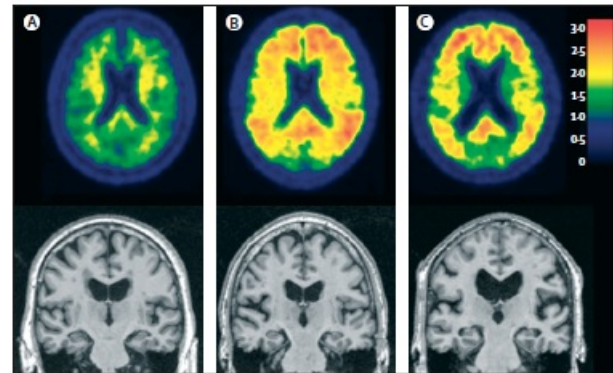
1. Biomarcadores de depósito cerebral de β -amiloide

- 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



Cerebrospinal Fluid Biomarker Signature in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Subjects

Leslie M. Shaw, PhD,¹ Hugo Vanderstichele, PhD,² Malgorzata Knapik-Czajka, PhD,¹ Christopher M. Clark, MD,³ Paul S. Aisen, MD,⁴ Ronald C. Petersen, MD,⁵ Kaj Blennow, MD, PhD,⁶ Holly Soares, PhD,⁷ Adam Simon, PhD,⁸ Piotr Lewczuk, MD, PhD,⁹ Robert Dean, MD,¹⁰ Eric Siemers, MD,¹⁰ William Potter, MD,⁸ Virginia M.-Y. Lee, PhD,¹ John Q. Trojanowski, MD, PhD,¹ and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

Ann Neurol 2009;65:403–413

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

•Disminución de β -amiloide

•Aumento de tau total y tau-fosforilada.

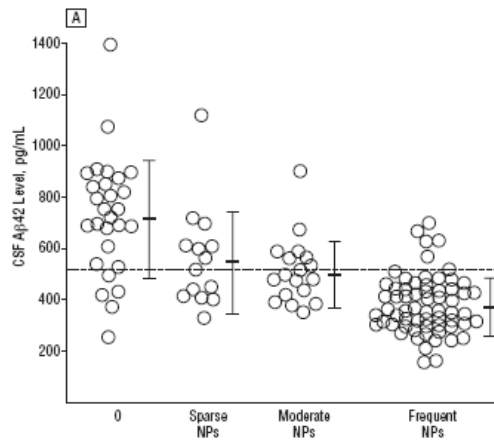


Existe una buena correlación entre Niveles de β -amiloide en LCR y la cantidad de placas neuríticas (inversa) y PET-PIB

ORIGINAL CONTRIBUTION

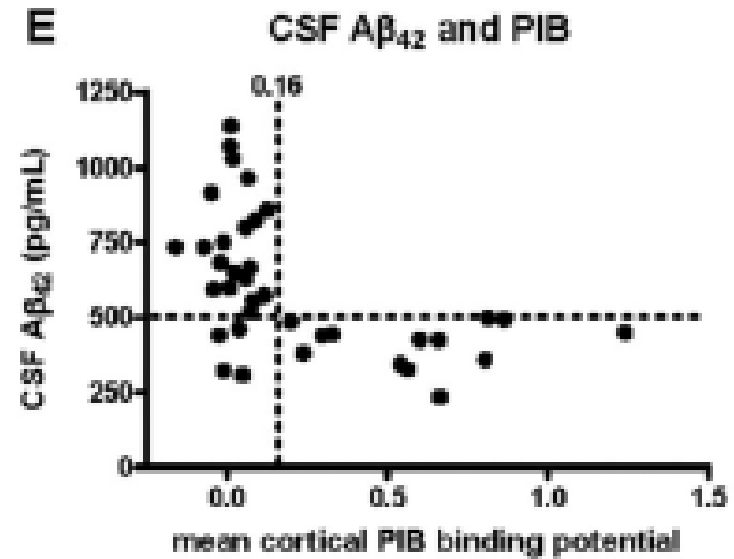
Cerebrospinal Fluid β -Amyloid 42 and Tau Proteins as Biomarkers of Alzheimer-Type Pathologic Changes in the Brain

Tero Tapiola, MD, PhD; Irina Alafuzoff, MD, PhD; Sanna-Kaisa Herukka, BM; Laura Parkkinen, PhD; Päivi Hartikainen, MD, PhD; Hilka Soininen, MD, PhD; Tuula Pirttilä, MD, PhD



Arch Neurol. 2009;66(3):382-389

- 13/13 PIB+ tenían A β ₁₋₄₂ <500pg/ml (S100%)
- 20/24 PIB- tenían A β ₁₋₄₂ >500pg/ml (E83%)



Fagan et al., 2009



Los niveles de β -amiloide en LCR se alteran precozmente en el curso evolutivo de la EA y no cambian significativamente a partir del diagnóstico clínico, observándose una curva plateau/efecto suelo ante los primeros síntomas clínicos, manteniéndose estables en fases clínicas de la enfermedad.

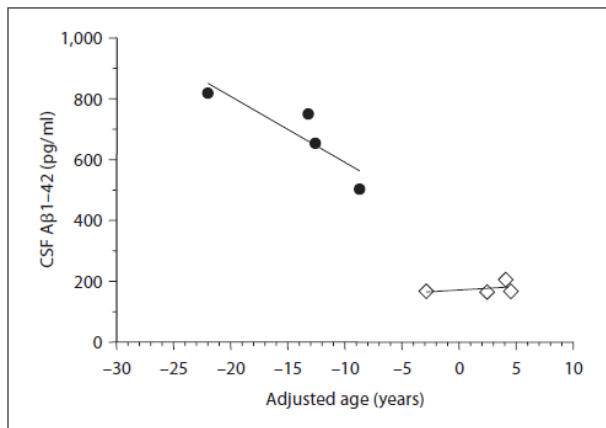


Fig. 1. Correlation between the individual CSF A β 1-42 levels and the adjusted age in AMC (●; $\rho = -1$, $p < 0.01$) and SMC (◇; $\rho = 0$, $p = 1$) of the *PSEN1* mutation.

Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease Families with *PSEN1* Mutations

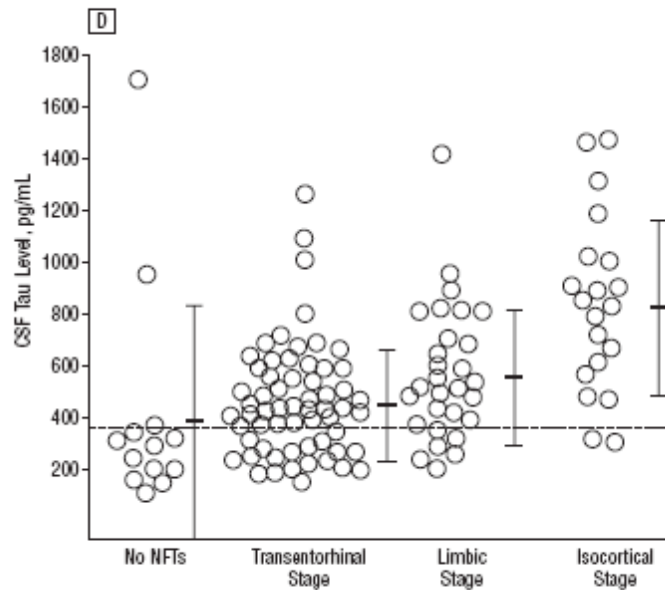
Juan Fortea^a Albert Lladó^a Beatriz Bosch^a Anna Antonell^a Rafael Oliva^b
Jose Luis Molinuevo^a Raquel Sánchez-Valle^a

^aAlzheimer's Disease and Other Cognitive Disorders Unit, Neurology Service, and ^bBiochemistry and Molecular Genetics Service, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

Correlación entre la edad ajustada y los niveles β -amiloide en LCR en pacientes portadores de mutaciones en *PSEN1*.



- 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 más específica para EA.
- Buena correlación entre niveles de tau en LCR y la presencia de NFT en la neuropatología

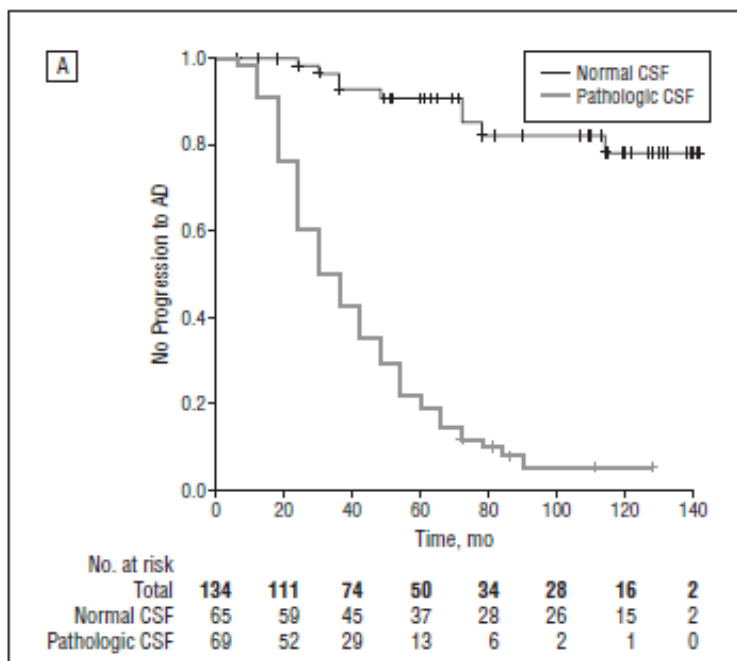


Correlación entre niveles de tau en LCR y distribución patológica de ovillos NF.

Tapiola et al., Arch Neurol 2009;66:382-389



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

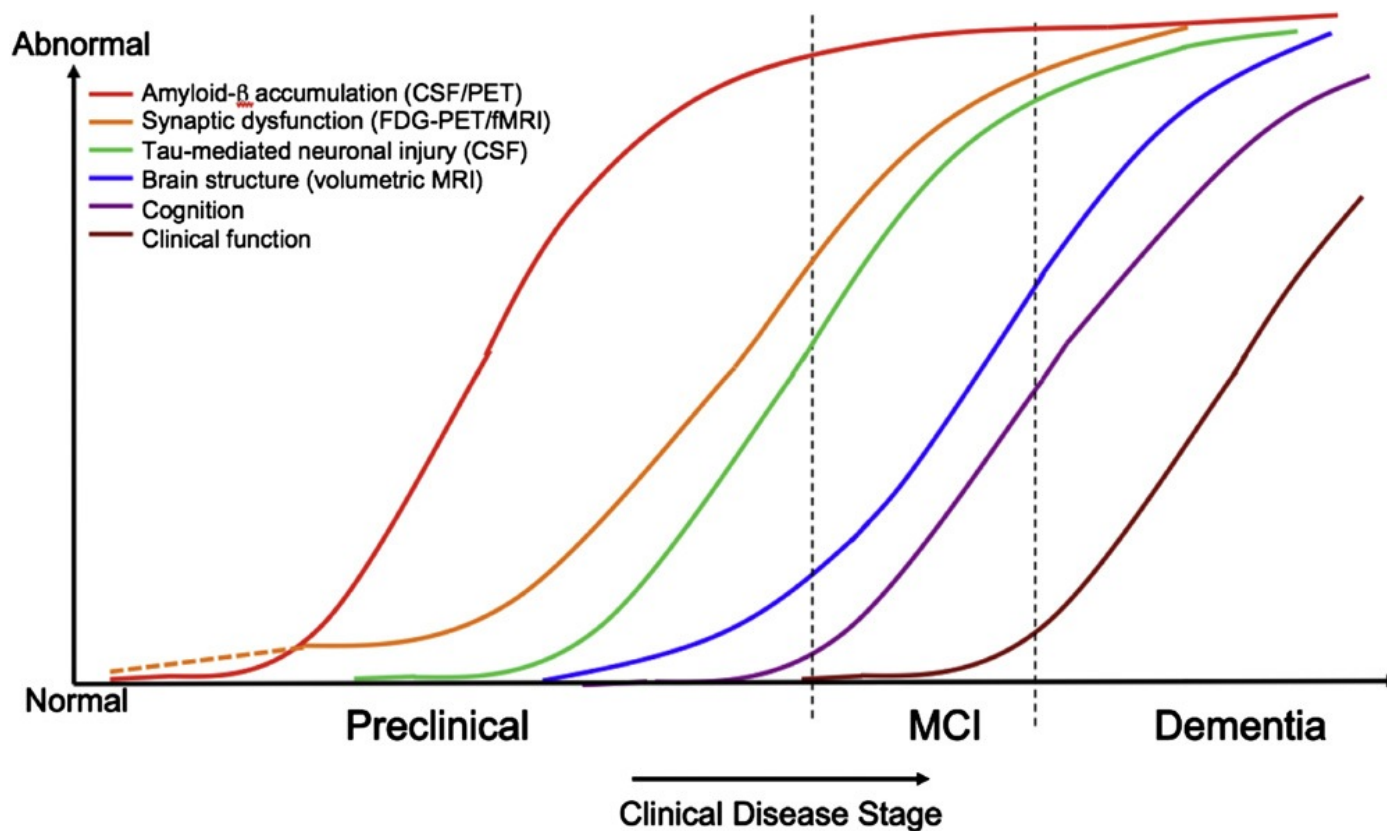


La conversión de DCL a EA en pacientes con AB42/p-tau fue 27% anual vs 2,2% con LCR normal

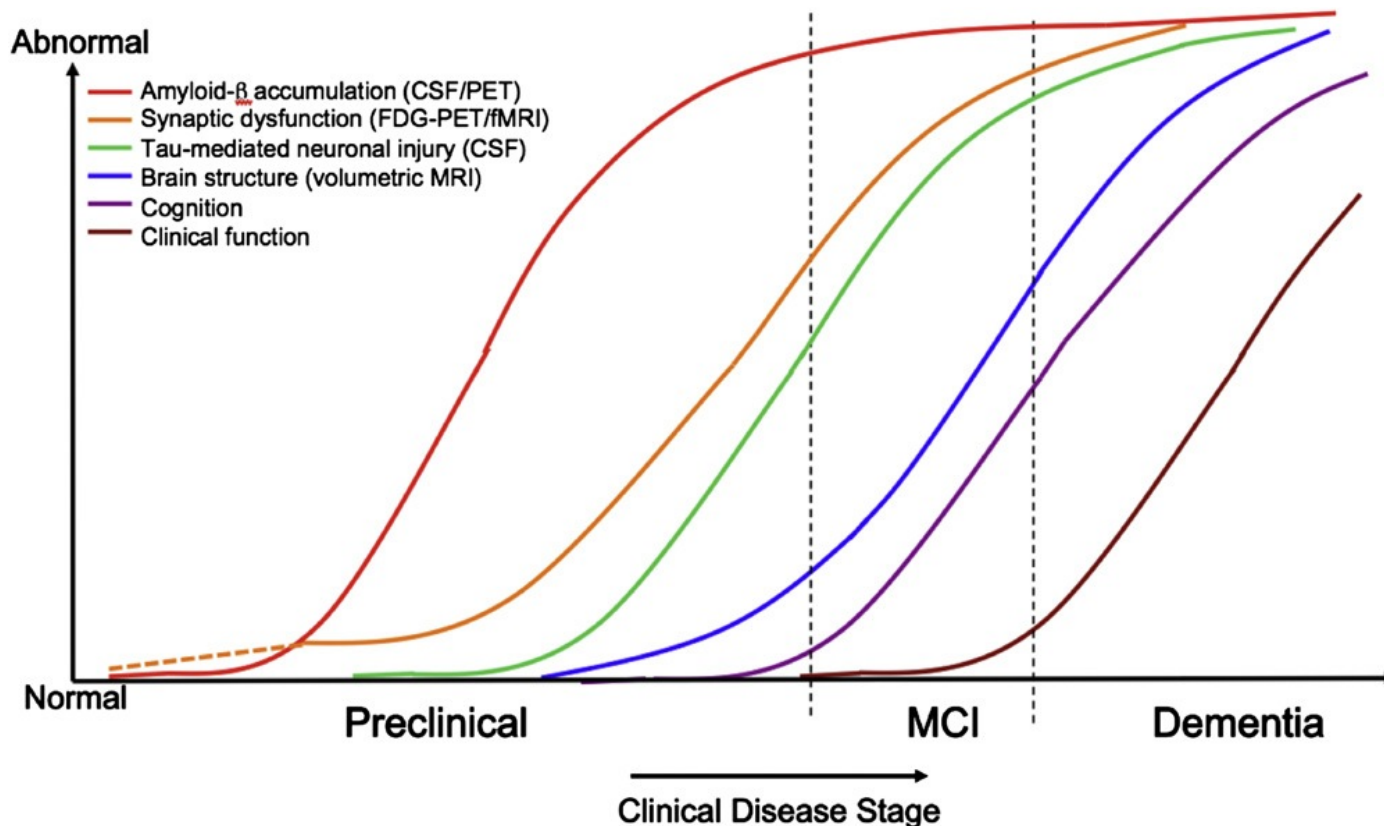
Buchhave et al; Arch Gen Psychiatry. 2012;69(1):98-106



- 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



**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

Lancet Neurol 2007; 6: 734-46
The NINCDS-ADRDA and the DSM-IV-TR criteria for Alzheimer's disease (AD) are the prevailing diagnostic standards in research; however, they have now fallen behind the unprecedented growth of scientific knowledge

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 Pittsburgh compound B or FDDNP

E. Proven AD autosomal dominant mutation within the immediate family



W Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon

Bruno Dubois, Howard H Feldman, Claudia Jacova, Jeffrey L Cummings, Steven T DeKosky, Pascale Barberger-Gateau, André Delacourte, Giovanni Frisoni, Nick C Fox, Douglas Galasko, Serge Gauthier, Harald Hampel, Gregory A Jicha, Kenichi Meguro, John O'Brien, Florence Pasquier, Philippe Robert, Martin Rossor, Steven Salloway, Marie Sarazin, Leonardo C de Souza, Yaakov Stern, Pieter J Visser, Philip Scheltens

Lancet Neurol 2010; 9: 1118–27 Alzheimer's disease (AD) is classically defined as a dual clinicopathological entity. The recent advances in use of

Panel: A new lexicon for Alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD)

This diagnostic label is now restricted to the clinical disorder that starts with the onset of the first specific clinical symptoms of the disease, and encompasses both the prodromal and dementia phases. AD thus refers to the whole spectrum of the clinical phase of the disease and is not restricted to the dementia syndrome. The diagnosis is now established in vivo and relies on a dual clinicobiological entity that requires the evidence of both specific memory changes and in-vivo markers of Alzheimer's pathology that can include: CSF amyloid β , total tau, and phospho-tau; retention of specific PET amyloid tracers; medial temporal lobe atrophy on MRI; and/or temporal/parietal hypometabolism on fluorodeoxyglucose PET. The clinical phenotype can be typical or atypical. Additionally, two different stages might still be meaningful: a prodromal and a dementia phase.

Prodromal AD (also called "predementia stage of AD")

This term refers to the early symptomatic, prodromal phase of AD in which (1) clinical symptoms including episodic memory loss of the hippocampal type (characterised by a free recall deficit on testing not normalised with cueing) are present, but not sufficiently severe to affect instrumental activities of daily living and do not warrant a diagnosis of dementia; and in which (2) biomarker evidence from CSF or imaging is supportive of the presence of AD pathological changes. This phase is now included in the new definition of AD. The term of prodromal AD might disappear in the future if AD is considered to encompass both the prodromal and dementia stages.

AD dementia

This term refers to the phase of AD during which cognitive symptoms are sufficiently severe to interfere with social functioning and instrumental activities of daily living, a threshold that is considered to define dementia in association with changes in episodic memory and in at least one other cognitive domain. It might still be meaningful to identify the dementia threshold for clinical trials or social/economic evaluations.

Typical AD

This term refers to the most common clinical phenotype of AD, which is characterised by an early significant and progressive episodic memory deficit that remains dominant in the later stages of the disease, and is followed by or associated with other cognitive impairments (executive dysfunction, language, praxis, and complex visual processing impairments) and neuropsychiatric changes. The diagnosis is further supported by one or more in-vivo positive biomarkers of Alzheimer's pathology.

Atypical AD

This term refers to the less common and well characterised clinical phenotypes of the disease that occur with Alzheimer's pathology. These clinical syndromes include primary progressive non-fluent aphasia, logopenic aphasia, frontal variant of AD, and posterior cortical atrophy. In the presence of one of these clinical presentations, the diagnosis of AD is supported by in-vivo evidence of amyloidosis in the brain (with retention of specific amyloid labelling radioligands) or in the CSF (with changes characteristic of Alzheimer's pathology in amyloid β , tau, and phospho-tau concentrations).

Mixed AD

This term refers to patients who fully fulfil the diagnostic criteria for typical AD and additionally present with clinical and brain imaging/biological evidence of other comorbid disorders such as cerebrovascular disease or Lewy body disease.

(Continues on next page)



Preclinical states of AD (including both “asymptomatic at-risk state for AD” and “presymptomatic AD”)

These terms refer to the long asymptomatic stage between the earliest pathogenic events/ brain lesions of AD and the first appearance of specific cognitive changes. Traditionally, a preclinical or asymptomatic phase was recognised post mortem by evidence of histological changes typical of Alzheimer’s pathology in individuals considered as cognitively normal before death. Today, two preclinical states can be isolated in vivo:

- *Asymptomatic at-risk state for AD*—this state can be identified in vivo by evidence of amyloidosis in the brain (with retention of specific PET amyloid tracers) or in the CSF (with changes in amyloid β , tau, and phospho-tau concentrations). In the absence of knowledge about the value of these biological changes to predict the further development of the disease, the asymptomatic phase of AD should still be referred to as an “at-risk state for AD”.
- *Presymptomatic AD*—this state applies to individuals who will develop AD. This can be ascertained only in families that are affected by rare autosomal dominant monogenic AD mutations (monogenic AD).

Alzheimer’s pathology

This term refers to the underlying neurobiological changes responsible for AD that span the earliest pathogenic events in the brain and that include specific neuronal brain lesions (senile neuritic plaques and neurofibrillary tangles), synaptic loss, and vascular amyloid deposits within the cerebral cortex. This term can be applied irrespective of the existence of clinical manifestation.

Mild cognitive impairment (MCI)

This term applies to individuals with measurable MCI in the absence of a significant effect on instrumental activities of daily living. This diagnostic label is applied if there is no disease to which MCI can be attributed. It remains a term of exclusion for individuals who are suspected to have but do not meet the proposed new research criteria for AD, in that they deviate from the clinicobiological phenotype of prodromal AD because they have memory symptoms that are not characteristic of AD or because they are biomarker negative.



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

Stage 1

Asymptomatic amyloidosis

- High PET amyloid tracer retention
- Low CSF $A\beta_{1-42}$

Stage 2

Amyloidosis + Neurodegeneration

- Neuronal dysfunction on FDG-PET/fMRI
- High CSF tau/p-tau
- Cortical thinning/Hippocampal atrophy on sMRI

Stage 3

Amyloidosis + Neurodegeneration + Subtle Cognitive Decline

- Evidence of subtle change from baseline level of cognition
- Poor performance on more challenging cognitive tests
- Does not yet meet criteria for MCI

MCI → AD 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.



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

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) |
|--|--|--|--|
| Probable AD dementia | | | |
| Based on clinical criteria | Uninformative | Unavailable, conflicting, or indeterminate | Unavailable, conflicting, or indeterminate |
| With three levels of evidence of AD pathophysiological process | Intermediate | Unavailable or indeterminate | Positive |
| Possible AD dementia (atypical clinical presentation) | Intermediate | Positive | Unavailable or indeterminate |
| Based on clinical criteria | High | Positive | Positive |
| With evidence of AD pathophysiological process | High but does not rule out second etiology | Positive | Positive |
| Dementia-unlikely due to AD | Lowest | Negative | Negative |

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



CONCLUSIONES

- Los criterios NINDS-ADRDA, DMS-IV son clínicos.
- Las nuevas propuestas diagnósticas (criterios de investigación para el dx de EA, Dubois et al., 2007, criterios NIA-AA) incorporan diferentes biomarcadores.
- La aplicación de algunos de los nuevos biomarcadores es difícil de generalizar en muchos centros asistenciales.
- La aparición de estos y nuevos biomarcadores abre la posibilidad del dx de EA en la fase predemencia y su utilidad en ensayos farmacológicos.



GRÀCIES PER LA
VOSTRA ATENCIÓ

MAIL CONTACTO: allado@clinic.ub.es

