
DIAGNÒSTIC DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER AMB BIOMARCADORS DE LCR

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

V Jornada de la demència en l'Atenció Primària
25 febrer 2015

INTRODUCCIÓ

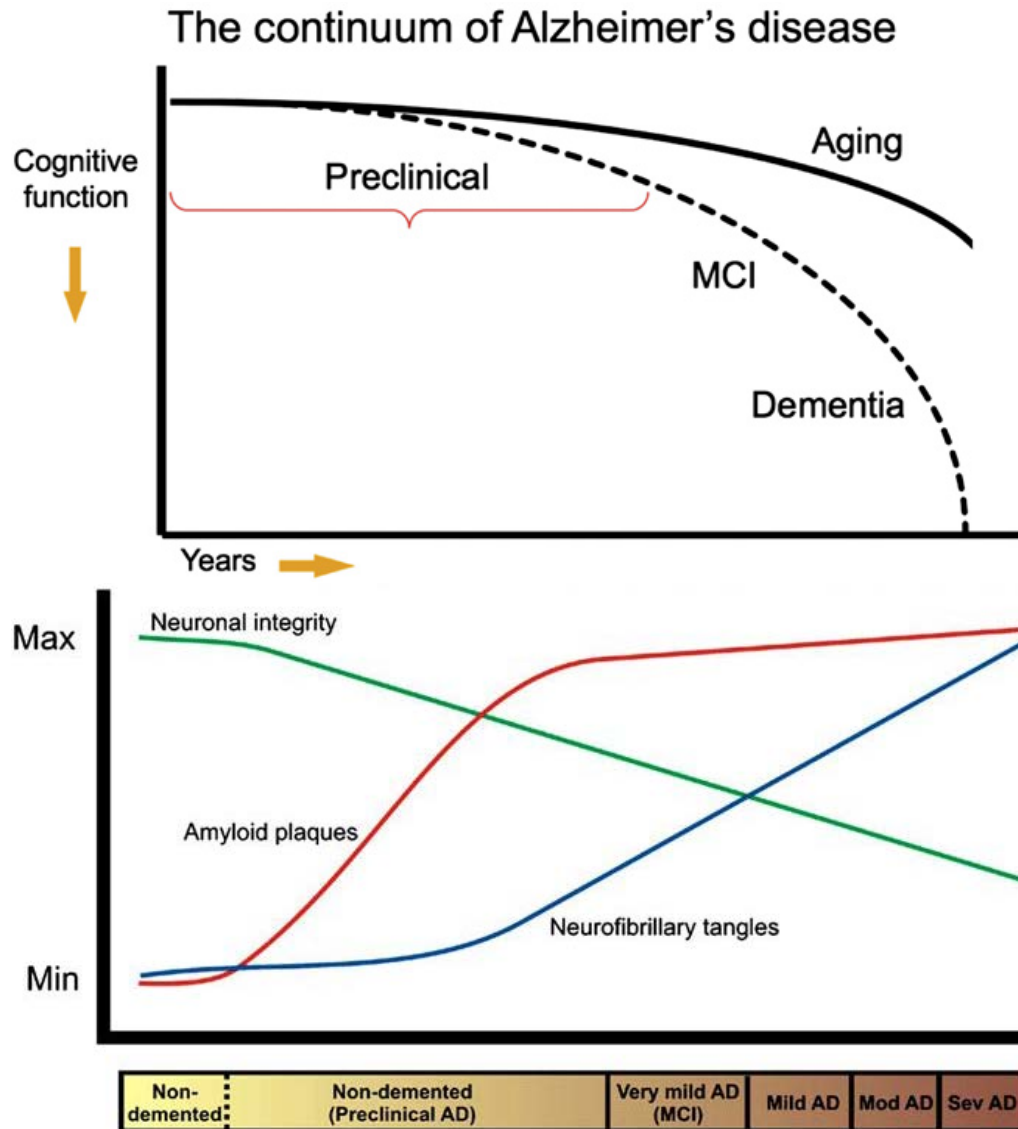


Després de >100 anys de la primera descripció neuropatològica de la malaltia d'Alzheimer, tenim encara que esperar a l'estudi neuropatològic per confirmar el diagnòstic de malaltia de Alzheimer?



INTRODUCCIÓ

La malaltia comença dècades abans de l'inici dels símptomes



Sperling et al 2011

INTRODUCCIÓ

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

- 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

Rendiment diagnòstic criteris NINDS-ADRDRA 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%

Beach et al. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012

Joaquim et al. *Ann neurol* 1988
 Rassmussen et al. *Alz dis assoc dis* 1996
 Kosunen et al. *Acta neuropathol.* 1996
 Galasko et al. *Arch neurol* 1998
 Fowler et al. *JNNP* 1998
 Petrovich et al. *Neurology* 2001

S 40%-95% (mitjana 85%)
E 40%-95% (mitjana 60%).

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

Malaltia d'Alzheimer en AP

Atròfia cortical posterior 60-100 %
 Síndrome cortico-basal 25-35 %
 Afàsia progressiva primària 30-40 %
 Variant conductual DFT 10-20%



Mismatch clínic-patològic

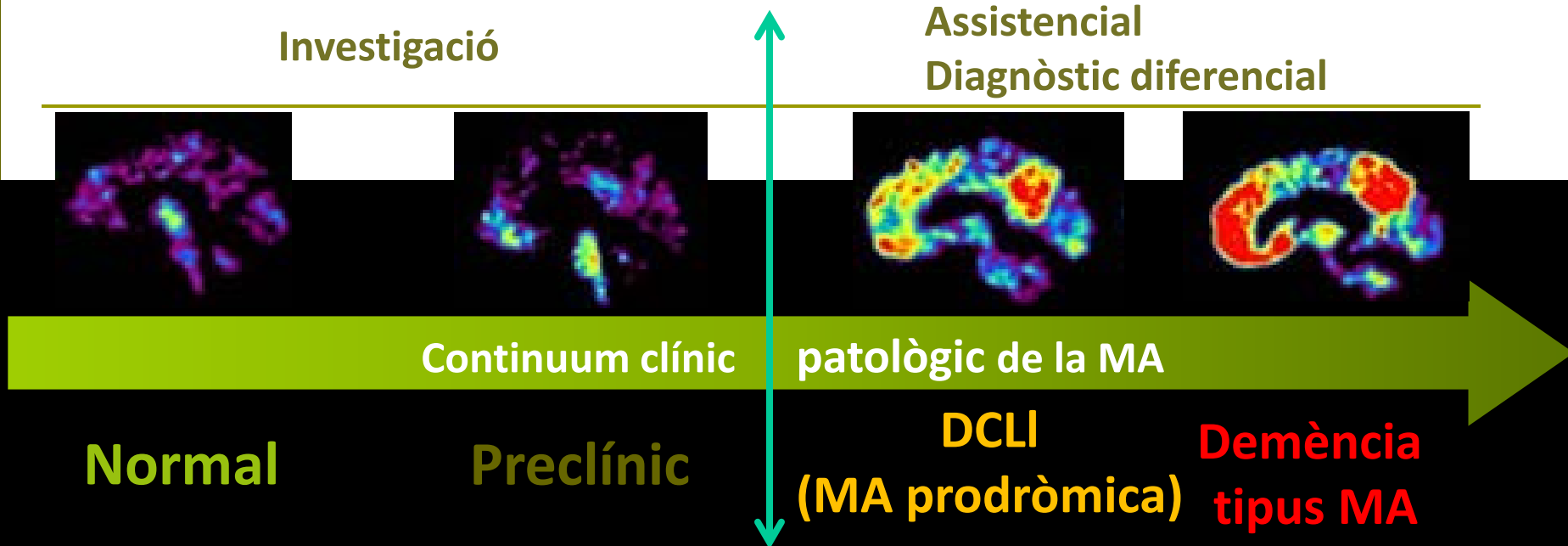
Renner et al. *Neurology* 2004
 Tang-Way et al. *Neurology* 2004
 Alladi et al. *Brain* 2007
 Stopford et al. *Cortex* 2008
 Balasa et al. *Neurology* 2011
 Snowden et al. *Brain* 2011



Necessitat de millorar el diagnòstic clínic:

- * Marcadors específics in-vivo
- * Nous criteris diagnòstics

Nova conceptualització de la MA



- **Concepte Clàssic: diagnòstic dual Clínic-patològic:** Demència + Lesions característiques
- La MA es una entitat **clínico-biològica** amb un fenotip clínic que varia desde cognició normal fins les fases avançades de demència
- La MA pot presentar-se amb símptomes cognitius diversos
- La MA prodròmica (fase no demència, DCLI) pot ser diagnosticada mitjançant la presència de símptomes/signes específics + presència d'un biomarcador específic.

BIOMARCADORS DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER

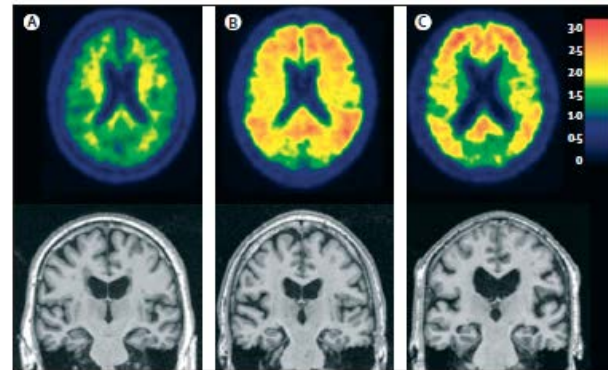
1. Biomarcadors de dipòsit cerebral de β -amiloide

- Nivells de β -amiloide en LCR
- PET amb traçadors d'amiloide: PIB, florbetapir, florbetaben, flutemetamol,...

2. Biomarcadors de neurodegeneració:

- Nivells de t-tau i p-tau en LCR
- PET amb fluorodesoxiglucosa (FDG)
- RM estructural

3. Genètica de la MA



BIOMARCADORS EN LCR: QUÈ APORTEN?

- Perfil MA en LCR: {
- Disminución de β -amiloide
 - Aumento de tau total i tau-fosforilada.

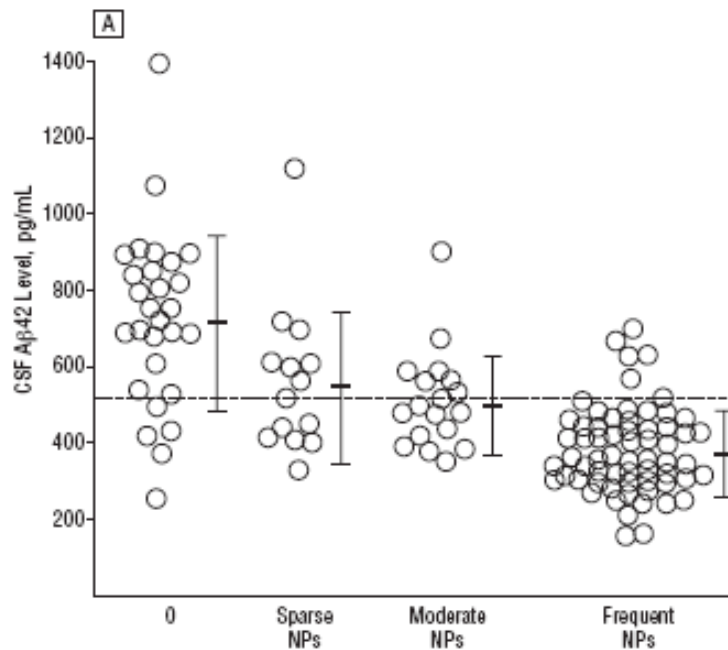
Table 2. Cerebrospinal Fluid Biomarker Concentrations and Ratios in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Study Subjects at Baseline

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 MCI vs NC.

416 Subjectes
 -100 MA,
 -196 DCLl,
 - 114 sense alt cognitiva

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



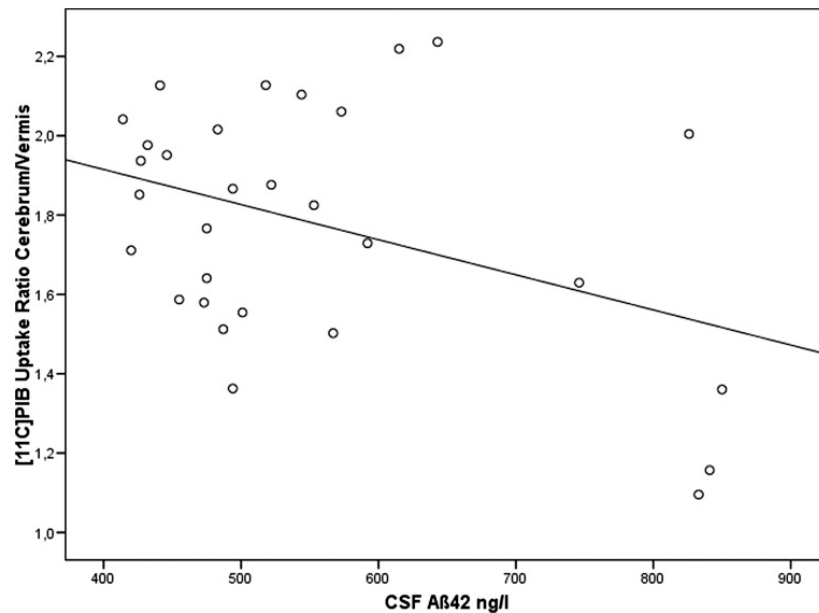
- OBJ: relación entre biomarcadores LCR (media 3a < fallecimiento) y cambios neuropatológicos de EA en la AP.

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

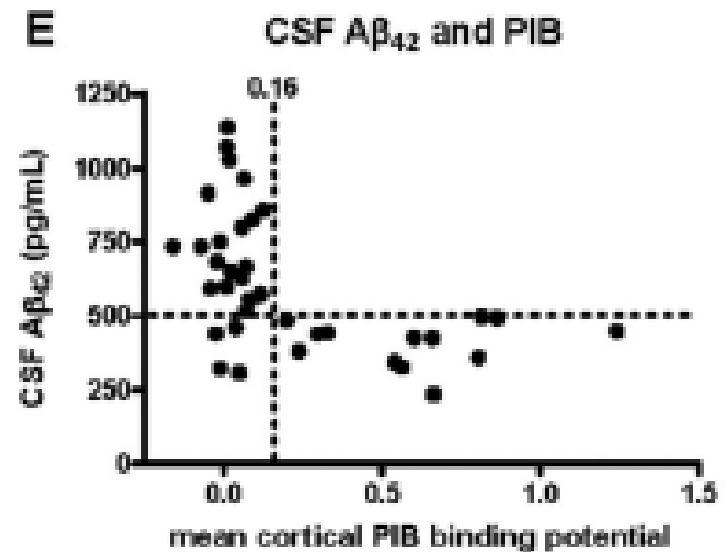
5 pacientes sin placas (3 DLFT. 2 DV) tienen niveles bajos de AB.

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%)



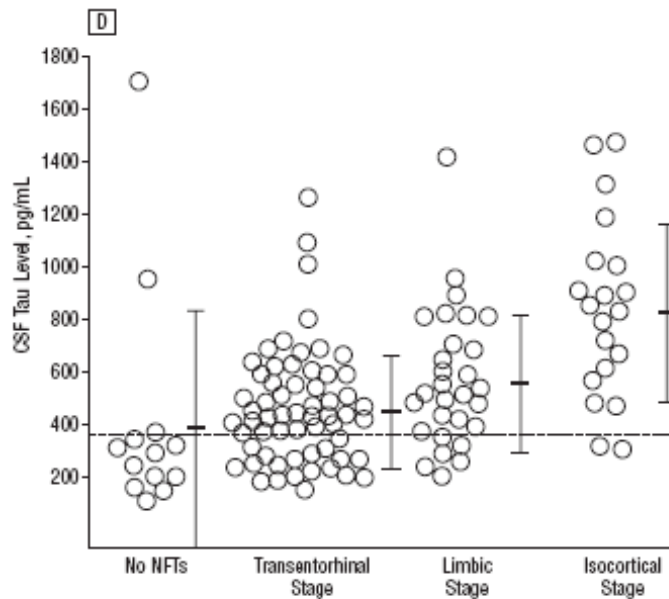
Grimmer et al., 2009



Fagan et al., 2009

Buena correlación entre niveles de tau en LCR y la presencia de NFT en la neuropatología

- 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.

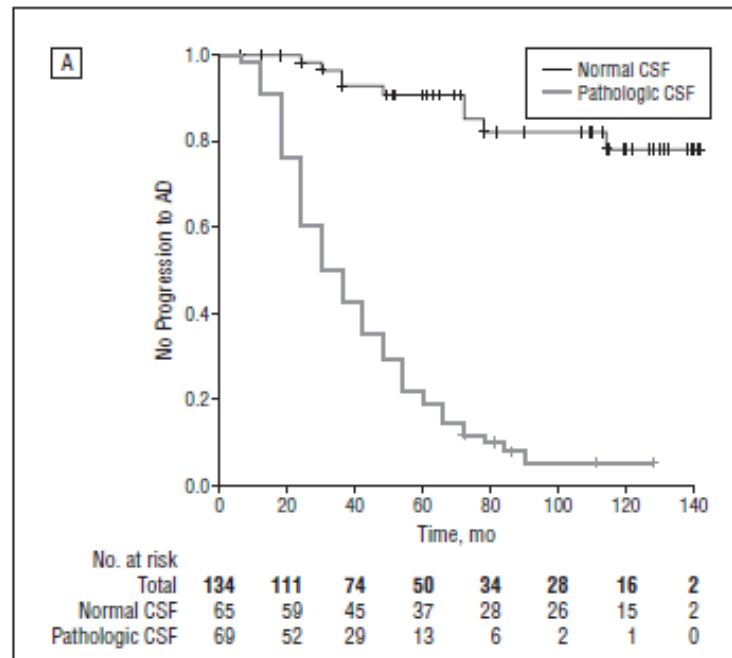


Correlación entre niveles de tau en LCR y distribución patológica de ovillos NF.

DCLI és una síndrome clínica heterogènia

L'evolució clínica depèn de l'etiologia **subjacent**

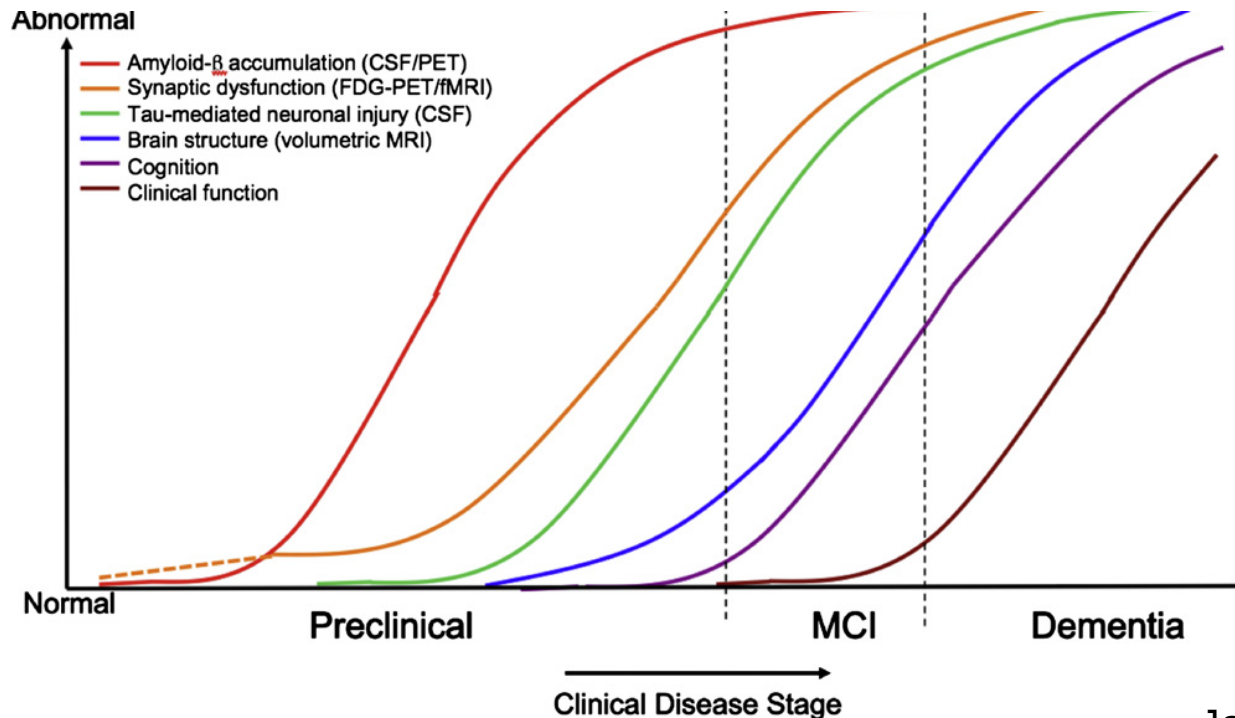
Progressió de DCLI a MA en funció del perfil de biomarcadors en LCR



La conversió de DCLI a MA en pacients amb alteració AB42/p-tau va ser 27% anual vs 2,2% amb LCR normal

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

- Els diferents biomarcadors s'alteren en un ordre temporal a mesura que la malaltia progressa
- Els biomarcadors de plaques β -amiloide són dinàmics en les fases precoces de la malaltia, abans de l'aparició dels primers símptomes, arribant a nivell "terra" quan apareixen els primers símptomes
- Biomarcadors de dany neuronal, disfunció i neurodegeneració són dinàmics en fases més posteriors i correlacionen amb símptomes clínics /severitat (però es podrien alterar ja en fases preclíniques)



BIOMARCADORS EN LCR: LIMITACIONES, PRECAUCIONES i INTERROGANTS

LIMITACIONES DE LOS BIOMARCADORES EN LCR

- La punción lumbar es una prueba invasiva (a pesar pocas complicaciones: cefalea post-PL, pacientes con sintrom,...).
- Cuantos años antes del inicio clínico de la enfermedad se alteran estos biomarcadores?
- Los puntos de corte entre normal y patológicos pueden variar de un laboratorio a otro (Hort et al., 2009)
- Todo ello sugiere que en dichos niveles pueden influir diferentes variables, tanto preanalíticas como analíticas, y no todas ellas bien conocidas (Mattsson et al., 2010).

Minireview

Inter-laboratory variation in cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: united we stand, divided we fall

Niklas Mattsson*, Kaj Blennow and Henrik Zetterberg

Institute of Neuroscience and Physiology, Department of Psychiatry and Neurochemistry, The Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Göteborg and Mölndal, Sweden

a causative factor, with tau pathology being a down stream event. No available treatment halts disease progression, but several drug candidates are in clinical trials (7, 8). Most of these drugs are directed against amyloid, and include enzyme-modulators and -inhibitors, anti-aggregation agents, and vaccination regimes. If any drug halts disease progression, there will be an increased demand for diagnostic tools

Causas de variación preanalíticas:

- Factores relacionados con la recogida de la muestra (se aconseja la utilización de tubos de polipropileno por agregar menos amiloide en la pared, variaciones diurnas, ayuno, cantidad de LCR extraído, etc...),
- Factores relacionados con el manejo de la muestra hasta su utilización/congelación (centrifugación, tiempo, etc...)
- Factores relacionados con el almacenamiento (tubos de polipropileno, temperatura, ciclos de congelación/descongelación, tiempo hasta su utilización, etc...).

Recomendaciones preanalíticas del ABSI

Table 1

Summary of ABSI recommendations for preanalytical and analytical aspects for AD biomarker testing in CSF

Key issue*	Subject	Recommendation
	CT or MRI performed before LP	LP should not be performed in cases where there is high intracranial pressure or where there is a mass lesion in the brain.
	Concomitant medication	LP should not be performed in patients treated with anticoagulants (e.g., warfarin). Treatment with platelet aggregation inhibitors is not a contraindication.
1	Diurnal variation	No diurnal variation.
2	CSF gradient/volume	Time of day does not affect results. No gradient observed. No requirement for a certain fraction. Minimum volume = 1.5 mL.
3	Meal consumption (fasting versus non-fasting)	No need for fasting.
	Position	LP may be performed with the patient either sitting or lying down.
	Location	The position of the patient does not affect the results. Vertebral body L3–L5. The incision point of the needle (L3–L4 or L4–L5) does not affect the results.
	Disinfection/anesthesia	Disinfection will reduce the risk of local infection. Local anesthetics introduce a risk of adverse effects, but can be given to patients who worry about local pain during LP.
	Needle	Use a small diameter (0.7 mm and 22 G), preferably nontraumatic needle. A small-gauge needle will make a smaller hole in the dura, aiding healing, and an atraumatic needle will reduce the chance of blood contamination in the CSF.
	Rest	Leave the patient to rest for half an hour after LP. Prolonged bed rest or other procedures will not influence the risk of post-LP headache.
4	Tubes and aliquotation (type, volume, homogeneity)	Each laboratory should use the same PP tube. Glass or polystyrene tubes should in no circumstances be used. Tubes of the smallest volume should be used, and these should be filled to at least 50% of their volume.
	Documentation of sampling/aliquotation	It is important to have carefully recorded and validated details concerning each stored sample so that any investigator when using these samples has a precise history of the sample.
5	Centrifugation (speed and temperature)	Centrifugation only required for visually hemorrhagic samples. Centrifuge as soon as possible—within 2 hours of LP (on site or at nearest laboratory). Speed has no effect; however, recommend 2000g for 10 minutes at room temperature (controlled).
6	Time and temperature before storage	Samples may be sent by regular post (transport ≤5 days).
7	Method of freezing (liquid nitrogen, dry ice, slow freezing [at −20°C or −80°C])	Freezing at −80°C for storage. No difference between methods of freezing.
8	Length of storage (when frozen)	Storage: −20°C for ≤2 months. Note: No evidence of any effect for up to 2 years at −80°C.
9	Number of freeze/thaw cycles	Limit the number of freeze/thaw cycles to 1–2.
10	Interfering substances (hemolysis)	Traumatic LP: Discard first 1–2 mL. Samples with an erythrocyte count of >500/μL should not be used without centrifugation.

Abbreviations: ABSI, Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative; AD, Alzheimer's disease; CT, computerized tomography; MRI, magnetic resonance imaging; CSF, cerebrospinal fluid; LP, lumbar puncture; PP, polypropylene.

*The key issues mentioned in this table correspond to the key issues discussed in the paper, that is, key issue 1 = section 3.1.: Diurnal variation.

VARIACIONES ANALÍTICAS

Los biomarcadores en LCR se pueden analizar mediante diferentes técnicas, siendo las más utilizadas el ELISA y el xMAP, ambas con utilidad similar en el estudio de biomarcadores LCR, si bien los puntos de corte son distintos.

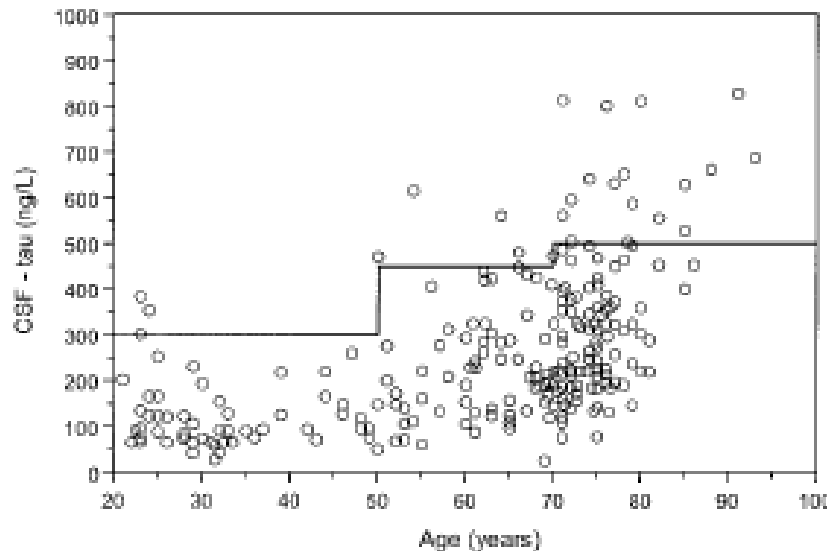
Ambas técnicas muestran variaciones tanto intra-ensayo como inter-ensayos, por lo que se recomienda analizar las muestras por duplicado y con personal experimentado, así como analizar controles internos en cada placa.

En 2009 se inició un programa internacional, el QC program, que intenta homogeneizar el estudio de estos biomarcadores (Mattsson et al., 2010). Al eliminarse teóricamente los factores preanalíticos (QC samples) las variaciones detectadas deberían estar relacionadas con procedimientos analíticos.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Tau and A β 42 in Cerebrospinal Fluid from Healthy Adults 21–93 Years of Age: Establishment of Reference Values

MAGNUS SJÖGREN,^{1*} HUGO VANDERSTICHELE,² HANS ÅGREN,³ OLOF ZACHRISSON,¹
MIKAEL EDSBAGGE,⁴ CARSTEN WIKKELSØ,⁴ INGMAR SKOOG,⁵ ANDERS WALLIN,¹
LARS-OLOF WAHLUND,³ JAN MARCUSSEN,⁶ KATARINA NÄGGA,⁶ NIELS ANDREASEN,⁷
PIA DAVIDSSON,⁸ EUGENE VANMECHELEN,² and Kaj BLENNOW^{8,9}

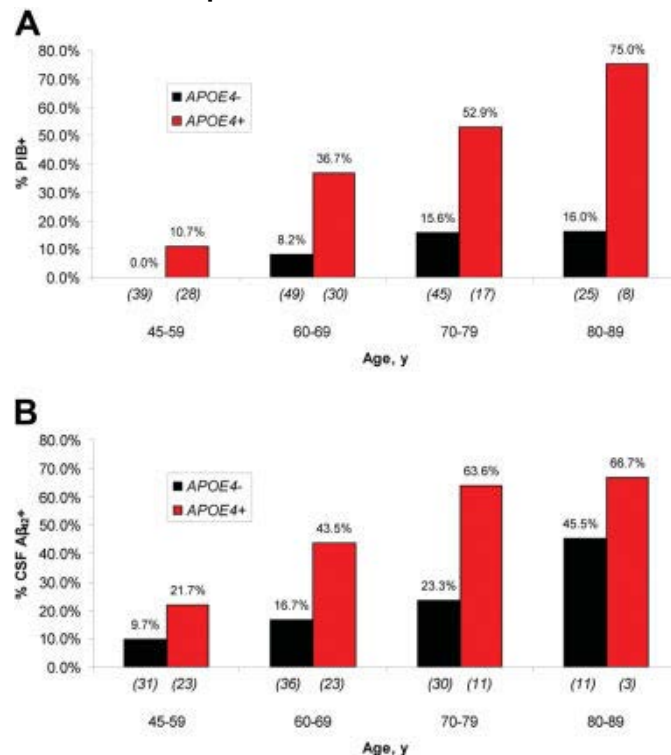


- Los valores no son diagnósticos por si solos y los cut-off difieren entre diferentes laboratorios.

- La edad del sujeto podría influenciar en los niveles de biomarcadores, especialmente en la proteína tau, por lo que probablemente se deberían utilizar diferentes puntos de corte en función de la edad (Sjögren et al., 2001).

INTERPRETACIÓ DE RESULTATS

La causalitat del dipòsit de β -amiloide per la simptomatologia del pacient no pot ser establerta amb PET-amiloide/LCR per si mateixa sense considerar la probabilitat prèvia de que sigui positiu basant-se només en l'edat. Per tant l'expert hauria de considerar la possibilitat d'un dipòsit de β -amiloide "incidental" (no rellevant per la simptomatologia del pacient) abans de sol·licitar la prova.

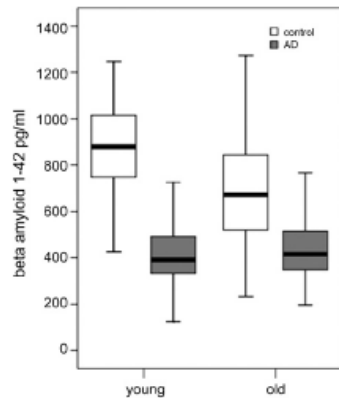


- 241 persones sense alteració cognitiva en edats entre 45–88 anys.

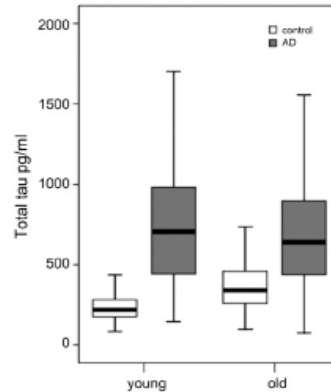
- Elevat percentatge d'alteracions en PIB i biomarcadors LCR en persones sense alteració cognitiva

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

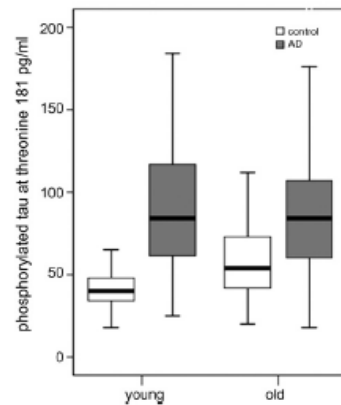
A β



Tau



P-Tau



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

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.

Bouwman et al, 2008; Neurobiol Aging

NOUS CRITERIS MALALTIA ALZHEIMER



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

DIAGNÒSTIC DETERIORAMENT COGNITIU LLEU CAUSAT PER MA

1. Diagnòstic sindròmic DCLI

- Queixes cognitives que reflecteixin un canvi cognitiu referides pel pacient, familiar o metge (decliu longitudinal)
- Evidència objectiva del deteriorament en un/varis dominis
- Preservació de les AVD
- NO demència

Pràctica clínica habitual

2. Excloure causes diferents de la MA:

- Vasculars, malalties sistèmiques, altres malalties neurodegeneratives.

3. Incorporació biomarcadors al diagnòstic

- Evidència de patologia de MA subjacent

Ús clínic en centres
terciaris/referència
Investigació/assaigs

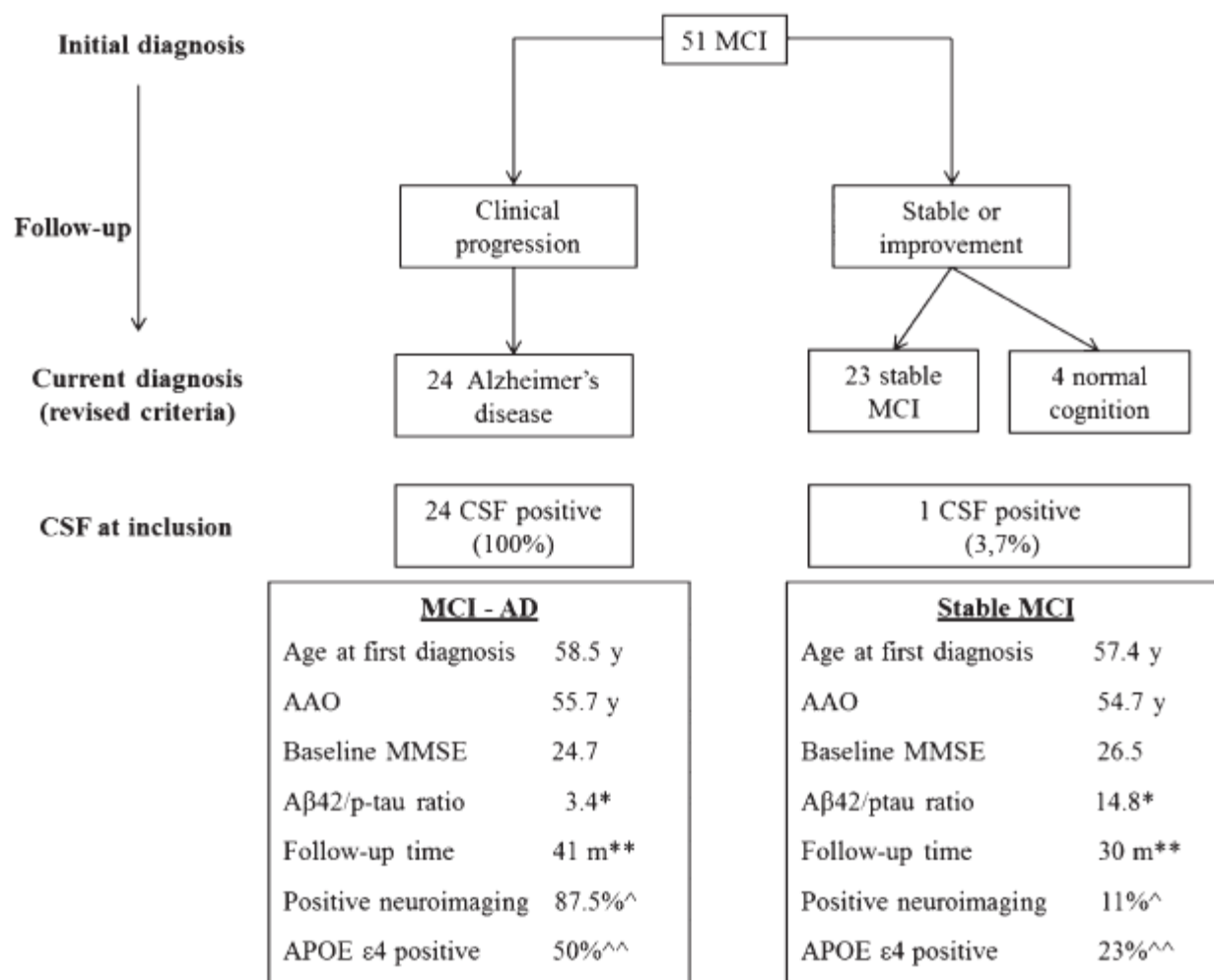
Table 3

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.

EXPERIÈNCIA PRÒPIA BIOMARCADORS LCR



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

DIAGNÒSTIC DEMÈNCIA CAUSAT PER MA

1. Diagnòstic sindròmic demència

2. Diagnòstic MA probable/possible

3. Incorporació biomarcadors

Evidència de patologia subjacent MA



Pràctica clínica
habitual



Investigació/assaigs
Us clínic centres
terciaris/referència

CRITERIS NIA-AA 2011

Table 1
AD dementia criteria incorporating biomarkers

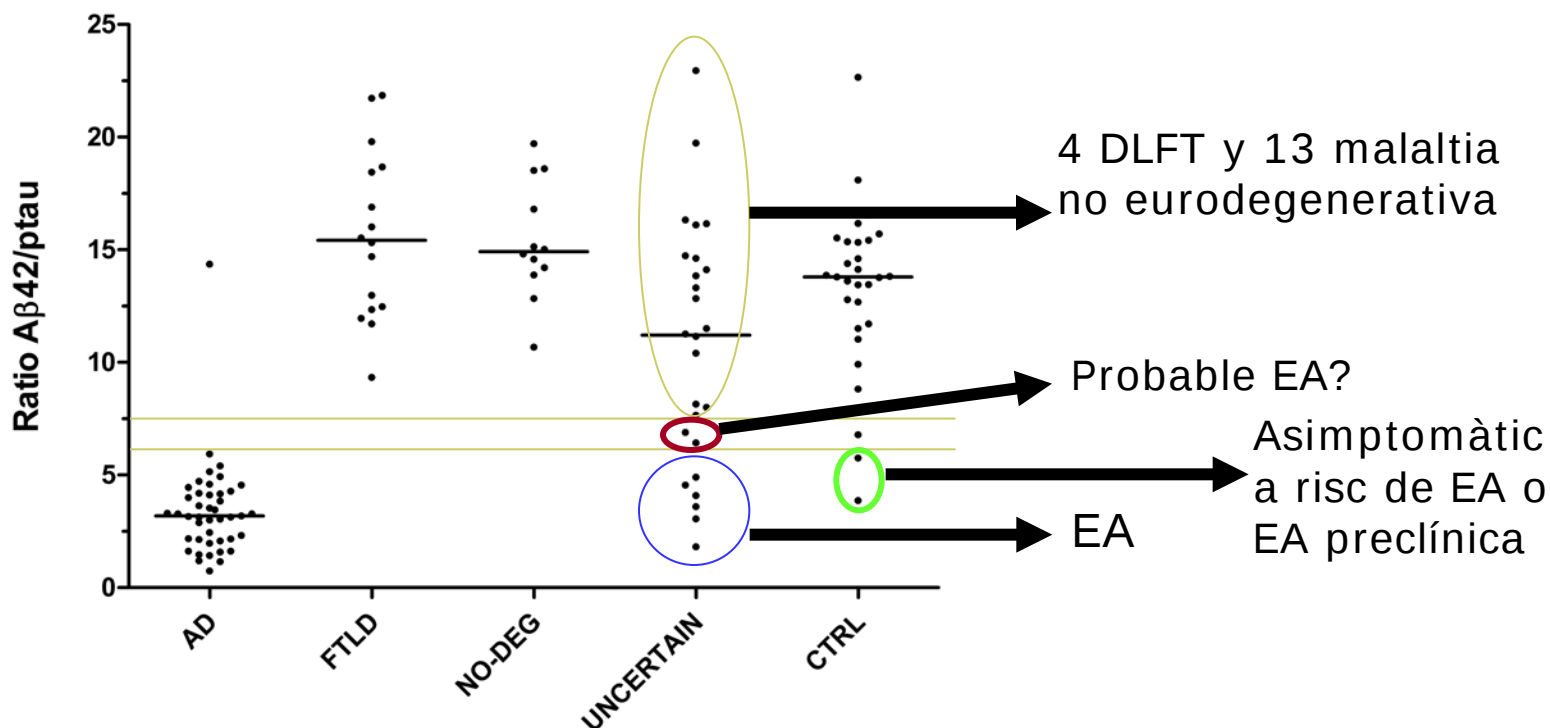
Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	A β (PET or CSF)	Neuronal injury (CSF tau, FDG-PET, structural MRI)
<u>Probable AD dementia</u>			
<u>Based on clinical criteria</u>	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
<u>With three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

EXPERIÈNCIA PRÒPIA BIOMARCADORS LCR

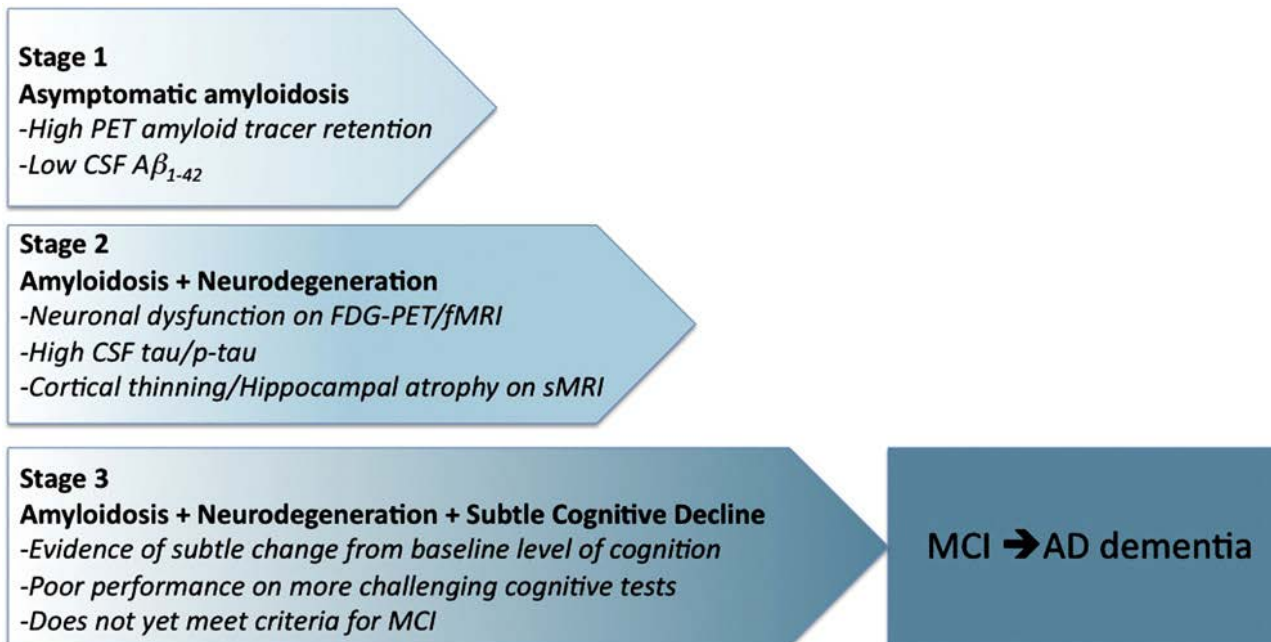
El 92% dels pacients amb dubtes diagnòstics tenien un valor clar de la ratio $A\beta_{42}/p\text{-tau}$:

- < 5.5 en 7 subjectes
- > 7.5 en 17 subjectes
- valor “dubtós” en 2 pacients



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

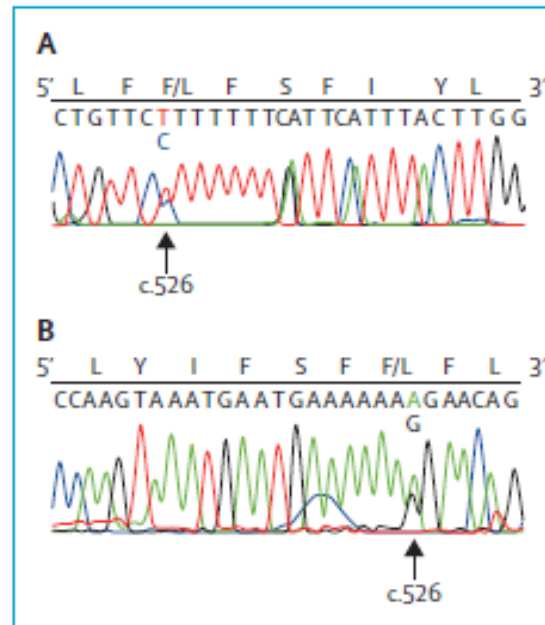
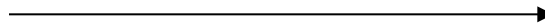
Reisa A. Sperling^{a,*}, Paul S. Aisen^b, Laurel A. Beckett^c, David A. Bennett^d, Suzanne Craft^e,
Anne M. Fagan^f, Takeshi Iwatsubo^g, Clifford R. Jack^h, Jeffrey Kayeⁱ, Thomas J. Montine^j,
Denise C. Park^k, Eric M. Reiman^l, Christopher C. Rowe^m, Eric Siemersⁿ, Yaakov Stern^o,
Kristine Yaffe^p,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



CONCLUSIONES

- La alteración de los biomarcadores de depósito de β -amiloide serían los primeros en alterarse en la EA (fases preclínicas-prodrómicas). No cambian significativamente con la evolución de la enfermedad (curva plateau en primeros síntomas). Tau sería un marcador de daño neuronal.
- Las nuevas propuestas diagnósticas incorporan biomarcadores.
- La aplicación de algunos de los nuevos biomarcadores es difícil de generalizar en muchos centros asistenciales.
- La aparición de biomarcadores abre la posibilidad del diagnóstico de EA en la fase predemencia y su utilidad en ensayos farmacológicos.
- Existen diferentes variables preanalíticas y analíticas que podrían variar el resultado de los biomarcadores en LCR.
- En nuestra experiencia el uso de diferentes biomarcadores aumenta la certeza diagnóstica y permite un diagnóstico más precoz.

CONCLUSIONS



Müller et al., 2012

AGRAÏMENTS



MAIL CONTACTE: allado@clinic.ub.es