

BIOMARCADORES

Deterioro Cognitivo Ligero

Jaume Morera Guitart

CDP-ALZ San Vicente

Unidad de Neurología

Hospital San Vicente

San Vicente del Raspeig (Alicante)

Introducción

- Pettersen 1999
 - MCI (Arch Neurol 1999; 56:303-308)
- Denominaciones previas:
 - (con similitudes pero no equivalentes)
 - Olvidos “benignos” del anciano
 - AMAE (alteración mnésica asociada a la edad)
 - DECAE (deterioro cognitivo asociado a la edad)
 - DETERIORO COGNITIVO NO-DEMENCIA (Canadá)

Introducción

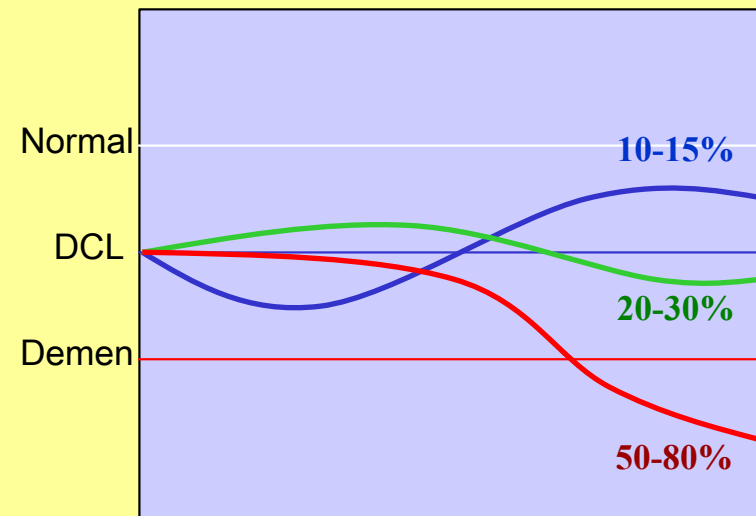
- **Síndrome Cognitivo-Funcional**

- Deterioro cognitivo **SIN** deterioro funcional (o mínimo)

- **Evolución (inestable):**

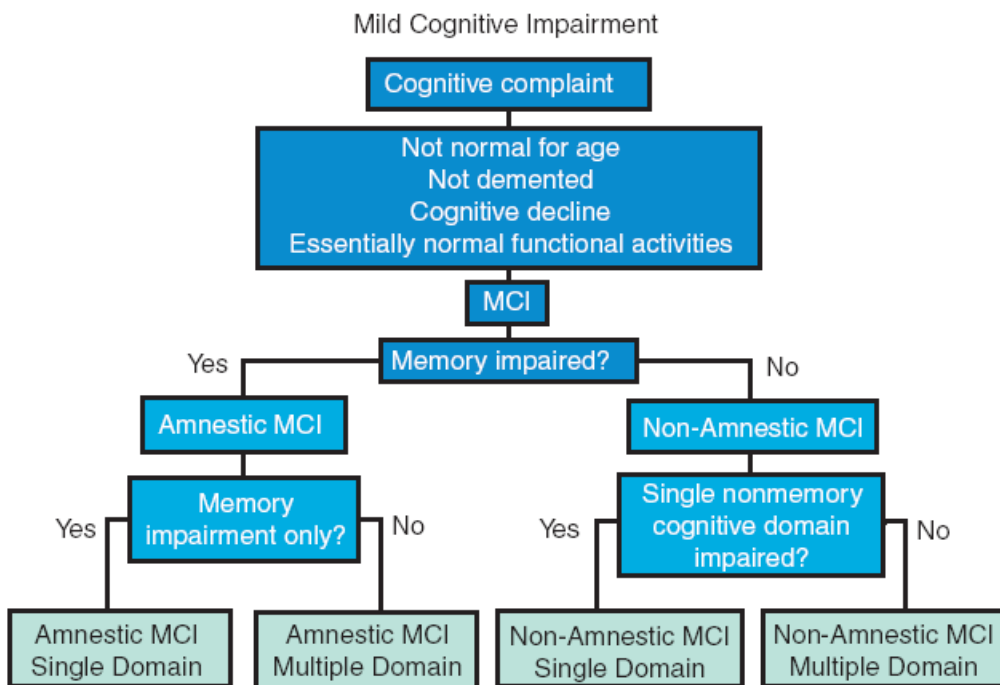
- 50-80%: Demencia (DCL Progresivo)
- 20-30%: Estable (DCL Estable)
- 10-15%: Regresión a la normalidad (DCL Reversible)

	DETERIORO COGNITIVO	DETERIORO FUNCIONAL
NORMAL	NO	NO
DCL	SI	NO
DEMENCIA	SI	SI



Introducción

- DCL de Pettersen: **Amnésico**
- DCL Otros autores: **Otros dominios**
 - **Múltiples o Únicos; Amnésicos o No:**
 - Repercusiones etiológicas y evolutivas



Clinical classification	Aetiology			
	Degenerative	Vascular	Psychiatric	Trauma
MCI Amnesic	AD		Depr	
MCI + Amn Multiple Domain	AD	VaD	Depr	
– Amn	DLB	VaD		
MCI single Nonmemory Domain	FTD			
	DLB			

BMK en DCL

Objetivos

- Para diagnóstico sintromico de DCL:
 - No se precisan:
 - Síndrome Cognitivo-Funcional
- Para descartar enfermedad subyacente de DCL:
 - Pruebas de Cribado (Alta Sensibilidad)
- Para fines pronósticos evolutivos del DCL:
 - Diferenciar el DCL **progresivo** del DCL **estable**
- Para determinar etiología del DCL :(Alta Especificidad)
 - Equivalente al diagnóstico "Prodrómico" o temprano
 - Enf Neuro-Deg
 - Otras causas lesionales
 - Causas Reversibles o de etiología Tratable

BMK en DCL

Objetivos de Mayor Interés

DIFERENCIAR:

- DCL de Normalidad
 - Pruebas Sensibles
- DCL tipo Progresivo
 - Pruebas Sensibles
- DCL tipo EA precoz
 - Para ensayos clínicos. Pruebas con alta Especificidad
- DCL por otras enfermedades NeuroDeg
 - Para ensayos clínicos. Pruebas con alta Especificidad

BMK: Tipos

- **Anatómicos**
 - Neuroimagen con marcadores de lesión (ie: vascular)
 - Neuroimagen Anatómica
 - Estáticos, longitudinales
 - Neuroimagen con marcadores de depósitos de sustancias
- **Bioquímicos**
 - LCR
 - Parénquima (SPC-RMN)
 - Suero
- **Funcionales**
 - Neuroimagen Funcional (PET, SPECT)
 - Neurofisiología
- **Genéticos**

- **Otros**
 -
- **Combinaciones**

Advertencia!!!

- La mayoría de resultados que presentamos han demostrado ser suficientemente sensibles para diferenciar *deterioro* de *normalidad*, pero insuficientemente específicos para diferenciar el tipo concreto de enfermedad subyacente.
- Los resultados se refieren a “Grupos de Pacientes”, existiendo grandes *variaciones individuales*.
- Estos BMK están todavía *en fase de investigación* y validación, no recomendándose su uso en la práctica clínica de forma rutinaria, sino en el contexto de proyectos de investigación controlados

Marcadores Anatómicos de Lesión Cerebral

- Lesiones focales:
 - Vasculares, tumorales, infecciosas, traumáticas,.... Otras
 - DCL Secundario
 - Mismo enfoque que con las “Demencias Secundarias”
- Cambios vasculares subcorticales (sin evidencias clínicas de ictus)
 - Cambios microangiopáticos
 - DCL con Lesiones vasculares subcorticales y LCR-TAU normal:
 - *(Masahiro; Arch Neurol 2004)
 - Grupo DCL “estable”
 - la presencia de lesiones en SB no predicen desarrollo de Dem (la Amnesia “sí”)

Marcadores Anatómicos Volumétricos

- Mediciones puntuales < longitudinales
- TAC craneal:
 - Aumento del radio del cuerno temporal del VL
- RMN (mediciones manuales y semiautomáticas):
 - Atrofia cortical global (volumen cerebral) (N->DCL->DTA)
 - Reducción del volumen del córtex entorrinal (>Izq); DCL/N
 - Reducción del volumen del hipocampo (N->DCL->DTA)
 - Reducción del volumen del Lob temporal lateral (DTA/DCL)
- la reducción del volumen del hipocampo es:
 - a) la medida anatómica que mejor clasifica el grupo con DCL y los Normales.
 - b) la que mejor predice la transición DCL-Dem (E 68%; S:70%)

Marcadores Anatómicos

Depósito de Sustancias

- **En PET** (para EA):
 - **Depósitos de Beta-Amiloide: ligandos A-Beta**
 - **A-beta Molecular Imaging Probes (Abeta MIPs)**
 - Derivados fluorados de Stilbene [¹⁸F], Derivados Thioflavina T, Rojo Congo, Aminonaftaleno,...
 - Forma difusa vs Forma fibrilar
 - En combinación con FDG-PET: mayor potencia
 - **Depósitos de Tau**
 - Menos desarrollados
 - **Otros: actividad enzimática neuronal y actividad microglial**
- **En RMN**
 - **Depósitos de Hierro (microsangrados)**
 - En Angiopatía Amiloide
 - En Microangiopatía arteriosclerótica (HTA, DM)

Marcadores Bioquímicos

LCR

- Se asocian a DTA o a DCL con progresión a DTA:
 - ↑ Proteína Tau Total ($T\tau$)
 - ↑ Proteína Tau hiperfosforilada ($P\tau$)_(varios epítotos)
 - ↓ $A\beta$ 42
 - ↑ Proteína Tau + ↓ Abeta 42
 - ↑ Isoprostano
 - ↓ Neprelisina

Marcadores Bioquímicos

LCR Tau

- ↑ Proteína Tau Total ($T\tau$) [ELISA]
 - No específica. Elevada en otras NeuroDeg e ictus agudo
 - Discrimina bien EA de individuos normales u otras causas de deterioro sin daño neuronal-axonal (depression, alcoholismo, PSP, E Park). E: 90%; S: 80%
- ↑ Proteína Tau hiperfosforilada ($P\tau$) [ELISA]
 - Treonina 231; Más específica que la Tau para la EA
 - La $P\tau$ normal en otras causas de dem y en otras NeuroDeg (DFT, DCLewy)
 - E: 92%; S: 80%

Marcadores Bioquímicos

LCR A β

- \downarrow A β 42 [innogenetics ELISA]
 - la A β 40 menos estudiada
 - Diferencia bien EA de Normalidad, Depresión, E. Park y PSP
 - Diferencia mal EA de DCLewy, DFT y DeVas
 - E: 90%; S: 85% (para diferenciar DCL-DTA de Normalidad)
- \uparrow Proteína Tau + \downarrow A β 42
 - Mayor especificidad

Marcadores Bioquímicos

LCR: Otros

- ↑ Isoprostano (en EA inicial y DCL)
 - Producto de la peroxidación lipídica
 - No hay estudios longitudinales
- ↓ Neprelisina
 - Endopeptidasa neuronal implicada en el catabolismo de la A β .
- Otros:
 - Interleukina 6
 - Agentes proinflamatorios
 - Moléculas promotoras de stress oxidativo
 - BDNF (Brain Derivatives Neurotrophic Factor)
 - Proteínas implicadas en la plasticidad sináptica (sinapsinas)

Marcadores Bioquímicos

LCR: Progresión de DCL a DTA

- El \uparrow de Tau en LCR en pacientes con DCL predijo con **E 90%** y **S 100%** la transición a EA.
- \uparrow de Tau + \downarrow A β 42 en 90% de DCL Progresores y 10% de DCL estables

Marcadores Bioquímicos

LCR: Conclusiones

- Los niveles de P-Tau y AB42:
 - Baja especificidad para diferenciar tipos de Demencia
 - Deben interpretarse en el seno de otra información disponible del paciente (en el sentido de “información acumulativa”)
 - Junto con otros biomarcadores prometen un importante papel en el futuro diagnóstico preclínico de la DTA

Marcadores Bioquímicos

Parénquima: SPC-RMN

- SPC-RMN 1-H
 - ↑ Mioinositol/Creatinina
 - ↓ NAA/Creatinina
 - En Hipocampo izq, corteza occipital, cíngulo posterior y cuneatus.
 - Predicción de demencia en DCL:
 - S: 100%; E: 75%
- Nuestra experiencia:
 - 67 pacientes consecutivos (Aplicabilidad:82%)
 - Sensibilidad para detectar EA precoz: 92%, Especificidad 38%.
 - Valor Predictivo Negativo 87%. Valor Predictivo Positivo: 54%.
 - La SPC predijo el diagnóstico clínico final con un año de antelación en el 41,8% de los pacientes.

Marcadores Funcionales

- **FDG-PET**
 - Reducción metabolismo en Corteza Entorrinal predice sujetos ancianos normales que evolucionarán a DCL/EA
 - Reducción metabolismo en Corteza temporoparietal
- **SPECT**
 - Mayor reducción en FRC en varias áreas (PF, F y P izq) en los DCL que progresan a Demencia
- **Dat Scan SPECT**
 - Útil en DemPark y DCLewy
- **fRMN**
 - Miden el BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) Response
 - Reducción de la activación Temporal Medial en el DCL y EA para codificar una tarea de memoria
 - Reducción en área occipital durante la codificación visual

Marcadores Genéticos del DCL

(resultados muy inconsistentes)

- La heterogeneidad clínica y etiológica del DCL limita las posibilidades de la investigación genética.
- No es posible separar las consideraciones genéticas del DCL de las de la EA:
 - Precursor de la APP
 - Presenilina 1
 - Presenilina 2
 - Gen Apo E: no útil para el diagnóstico (necesita más investigación)
- Estudios genéticos para la etiología del DCL
 - HTA, metabolismo lipídico, homocisteína, hemostasis, diabetes e inflamación.

Conclusiones

- Existen múltiples candidatos a ser marcadores tempranos de DCL progresivo (tipo EA). Algunos prometedores son:
 - Ausencia de cambios vasculares subcorticales significativos
 - Atrofia del hipocampo
 - Determinación combinada de P-Tau y A-Beta42 en LCR
 - Hipometabolismo del hipocampo (PET y fRMN)
 - Aumento de Mioinositol con reducción de NAA en Hipocampo, cíngulo posterior y corteza occipital
- Aunque prometedores, estos biomarcadores todavía están en fase de validación

Muchas Gracias

Conclusiones

Propuesta

- Para Cribado de DCL
 - Marcadores clínicos
 - Marcadores Neuropsicológicos y funcionales
 - Estudiar Memoria verbal + Tareas complejas (AIVD)
 - Marcador biológico de alta sensibilidad y fácil acceso:
 - SPC-RMN 1H o LCR P-tau
- Para Confirmar Diagnóstico precoz de EA
 - Marcadores clínicos + Neuropsicológicos, funcionales y conductuales
 - Memoria verbal + otros dominios cognitivos (DCL tipo a+md)
 - Marcador biológico de alta especificidad:
 - Combinación:
 - BMK LCR + Imagen (FDG PET o PET Abeta MIPs)