

# Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Guillermo Amer Ferrer

## Resumen

El diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras enfermedades neurodegenerativas ha mejorado con la aplicación de biomarcadores del proceso neuropatológico asociado a la enfermedad. En la actualidad se dispone de biomarcadores fiables para la patología amiloide y la degeneración neurofibrilar característica de la EA, así como para identificar la neurodegeneración asociada en la EA y otras enfermedades. Se revisa la situación actual de los biomarcadores aplicables en la evaluación clínica de las tres enfermedades neurodegenerativas más prevalentes, la EA, la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal. También se revisan algunos biomarcadores con resultados favorables para su aplicación en el futuro.

**Palabras clave:** Biomarcador. Demencia. Enfermedad de Alzheimer. Demencia con cuerpos de Lewy. Demencia frontotemporal.

## Abstract

*The clinical diagnosis of Alzheimer's disease (AD) and other neurodegenerative diseases has improved with the application of biomarkers of the neuropathological process associated with the disease. At present, reliable biomarkers are available for the amyloid pathology and neurofibrillary degeneration characteristic of AD, as well as to identify the associated neurodegeneration in AD and other diseases. We review the current status of the biomarkers applicable in clinical evaluation for the 3 most prevalent neurodegenerative diseases, AD, dementia with Lewy bodies and frontotemporal dementia. Some biomarkers with favorable results are also reviewed for its application in the future.* (Kranion. 2019;14:37-44)

**Corresponding author:** Guillermo Amer Ferrer, guillermo.amer@ssib.es

**Key words:** Biomarker. Dementia. Alzheimer's disease. Dementia with Lewy bodies. Frontotemporal dementia.

El diagnóstico de las demencias degenerativas primarias clásicamente se ha establecido por medio de la identificación del síndrome clínico asociado y la evaluación neuropatológica *post mortem*. Este procedimiento ha permitido identificar el síndrome clínico típico para cada enfermedad y remarcar la presencia de formas clínicas atípicas que la evaluación clínica no había permitido identificar. Por este motivo, es fundamental disponer de indicadores del proceso patológico asociado a una

enfermedad que permitan mejorar la precisión del diagnóstico clínico.

Un biomarcador es una característica medible de forma objetiva evaluada como un indicador de un proceso biológico normal, patológico o de la respuesta biológica a una intervención terapéutica<sup>1</sup>. Los biomarcadores pueden ser útiles en el diagnóstico, establecer el pronóstico y para la personalización del tratamiento en cada paciente, permitiendo el desarrollo de la medicina de precisión.

Este trabajo revisa los biomarcadores en las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes que cursan con demencia: la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia con cuerpos de Lewy (DCLw) y la demencia frontotemporal (DFT).

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Desde la descripción original en 1907 de la EA, la degeneración neurofibrilar y las placas seniles se identificaron como los cambios patológicos característicos de la enfermedad asociados a la atrofia cerebral<sup>2</sup>. La identificación de la composición química de la degeneración neurofibrilar y las placas seniles, la proteína tau principalmente en su forma fosforilada<sup>3-5</sup> y la proteína beta-amiloide ( $\beta A$ )<sup>6,7</sup>, orientó al análisis de estas sustancias en muestras biológicas extraaxiales como indicadores de la presencia de estos cambios neuropatológicos característicos y establecer su uso como biomarcadores de la EA.

### Biomarcadores en fluidos corporales

#### Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo (LCR) está en comunicación directa con el espacio extracelular del encéfalo y separado de la circulación sanguínea por la barrera hematoencefálica, por lo que es una muestra adecuada para la detección de cambios relacionados con la EA. El volumen total de LCR es de unos 150 ml y se recambia a una velocidad de 15-25 ml/h. En la práctica clínica, puede obtenerse una muestra de 20-25 ml de LCR mediante punción lumbar. Es un procedimiento seguro en el que la cefalea pospunción es la única complicación relevante que considerar, con una incidencia del 2 al 20%<sup>8,9</sup>. Los únicos biomarcadores en fluidos corporales validados en la actualidad para uso diagnóstico en la EA son los obtenidos a partir del LCR.

#### BIOMARCADORES PRINCIPALES

Hay dos variantes de  $\beta A$  según su extremo carboxilado, el  $\beta A_{1-40}$  y el  $\beta A_{1-42}$ , siendo este último el principal componente de las placas seniles neuríticas y la angiopatía amiloide<sup>10</sup>. Numerosos estudios han mostrado disminución de los niveles de  $\beta A_{1-42}$  y elevación de los de tau total (Tau-t) y tau fosforilada (Tau-p) en LCR de pacientes con EA frente a controles<sup>10</sup>. La elevación de Tau-t se interpreta como indicador de lesión neuronal y neurodegeneración, mientras que la de Tau-p indicaría el grado de fosforilación de la proteína tau, relacionado con la degeneración neurofibrilar. Sin embargo, un estudio reciente sugiere que la elevación de Tau-t y

Tau-p podría deberse a un aumento en la secreción neuronal de tau como respuesta a la patología  $\beta A$ <sup>11</sup>. En un estudio *post mortem* se comprobó que los niveles bajos de  $\beta A_{1-42}$  en LCR reflejan los cambios neuropatológicos asociados a la patología amiloide, placas seniles neuríticas y angiopatía amiloide<sup>12</sup>.

La especificidad y sensibilidad para la distinción de EA frente a controles de Tau-t es del 90 y 81%, de Tau-p 92 y 80% y de  $\beta A_{1-42}$  90 y 86%, respectivamente. Estos valores son similares independientemente del grado de demencia y solo ligeramente menores en el estadio de deterioro cognitivo ligero (DCL)<sup>10</sup>. Permiten identificar a los pacientes con demencia EA respecto de sujetos normales, así como a los pacientes con DCL que progresarán a demencia EA respecto de los pacientes con DCL estable<sup>13</sup>.

El uso combinado de los tres biomarcadores ofrece el perfil característico de la EA: descenso de  $\beta A_{1-42}$  y elevación de Tau-t y Tau-p. Los cocientes Tau-t/ $\beta A_{1-42}$  o Tau-p/ $\beta A_{1-42}$  permiten definir puntos de corte con un rendimiento diagnóstico similar al de ecuaciones más complejas. El cociente Tau-t/ $\beta A_{1-42}$  es el que ofrece un punto de corte (0,52) de mejor sensibilidad (94%) y especificidad (71%), con valor predictivo positivo del 83% y valor predictivo negativo del 89%<sup>14</sup>.

En la práctica clínica, estos biomarcadores son útiles en pacientes con demencia de inicio presenil (menores de 65 años de edad), pacientes en estadio prodrómico y ante la sospecha de una forma atípica de EA que plantea un diagnóstico diferencial complejo<sup>15,16</sup>. No se recomienda su determinación para apoyar el diagnóstico en los sujetos con demencia EA típica<sup>17</sup>. Aunque permiten distinguir las fenocopias de la variante límbica de la EA<sup>18,19</sup> que se presentan clínicamente como EA típica (forma amnésica), en la actualidad no hay evidencia suficiente que permita establecer una recomendación general en este supuesto, y en la práctica clínica la decisión deberá individualizarse.

La implementación en la práctica clínica de estos biomarcadores en LCR se ha visto dificultada por la variabilidad de los resultados intra e interlaboratorio, dependiente del procesamiento preanalítico y analítico de las muestras de LCR<sup>20</sup>. Se han establecido normas de consenso para la estandarización de los procesos preanalíticos<sup>21,22</sup> y analíticos<sup>23-25</sup> con el objeto de reducir esta fuente de variabilidad. Cada laboratorio debería disponer de puntos de corte propios para la correcta interpretación de los resultados. Sin embargo, ya se dispone de sistemas automatizados de análisis de los principales biomarcadores en LCR que permiten establecer puntos de corte estandarizados.

Otra fuente de variabilidad en los niveles de  $\beta A_{1-42}$  se debe a las diferencias interindividuales en

la producción fisiológica de  $\beta A$ . Debido a que los niveles de  $\beta A_{1-40}$  no cambian de forma significativa en la EA, la proporción  $\beta A_{1-42}/\beta A_{1-40}$  puede facilitar la detección de niveles bajos de  $\beta A_{1-42}$  en los sujetos con elevada o baja producción de  $\beta A^{26-28}$ .

### OTROS BIOMARCADORES

Se están evaluando numerosas sustancias como potenciales biomarcadores de EA, en la actualidad en el ámbito de la investigación y sin recomendación de uso en la práctica clínica<sup>29-31</sup>. La determinación de proteína ligera de los neurofilamentos (NF-L) está obteniendo buenos resultados como biomarcador de daño axonal, es marcador del nivel de actividad del proceso neurodegenerativo y no es específico de la EA. La determinación de proteínas sinápticas podría identificar el daño sináptico presente en las fases muy iniciales de actividad de la EA preclínica<sup>30</sup>. En relación con los marcadores de activación microglial, la elevación de la concentración del ectodominio de TREM2 parece específico de la EA, con buena correlación con los niveles de Tau-t y Tau-p.

### Biomarcadores en sangre

Hasta hace pocos años, los estudios con los principales biomarcadores en sangre no obtenían resultados consistentes. Con la disponibilidad de nuevas técnicas analíticas más sensibles, como los SiMoA (*single molecule enzyme-linked immunosorbent assays*) y espectrometría de masas de inmunoprecipitados, se han obtenido resultados similares a los obtenidos en LCR<sup>32</sup>. Se ha observado disminución del cociente  $\beta A_{1-42}/\beta A_{1-40}$  y aumento de Tau-t y Tau-p, habitualmente con menor precisión diagnóstica que los resultados obtenidos en LCR, aunque en un estudio se alcanzó una precisión diagnóstica del 90%<sup>33</sup>. Los niveles de NF-L en plasma o suero se correlacionan muy bien con los observados en LCR.

En la actualidad, los biomarcadores en sangre se sitúan en el ámbito de la investigación, sin recomendación de uso en la práctica clínica.

### Biomarcadores de imagen

Ofrecen una representación espacial de las estructuras anatómicas implicadas en el proceso patológico. Cuando la imagen obtenida depende directamente de las características del tejido evaluado, se clasifica como biomarcador de imagen estructural. Cuando la imagen obtenida depende de la distribución de un compuesto químico específico en el tejido evaluado, se clasifica como biomarcador de imagen molecular.

### Biomarcadores de imagen estructural

La imagen por resonancia magnética (RM) es la técnica de imagen estructural de elección. Si está contraindicada o no disponible, la tomografía computarizada (TC) con equipos multicorona, aunque obtiene imágenes de menor resolución y contraste que la RM, puede ser útil en la evaluación de la demencia. El estudio del paciente debe incluir siempre una prueba de imagen estructural, pues permite detectar procesos no neurodegenerativos que justifiquen la clínica o se asocien a la enfermedad neurodegenerativa.

En la forma clínica típica de demencia EA, la RM muestra atrofia cerebral de predominio temporal medial (hipocampo, corteza entorrinal) y cortical posterior. En las formas atípicas de EA puede haber atrofia de predominio posterior con mínima atrofia del hipocampo<sup>34</sup>. Se han diseñado escalas visuales semicuantitativas para valorar la atrofia temporal medial<sup>35,36</sup> y la atrofia parietal<sup>37</sup>. Si no se dispone de otros biomarcadores, la atrofia temporal medial por sí sola no es un buen biomarcador de EA<sup>38</sup>. En pacientes muy ancianos, mayores de 85 años, la atrofia del hipocampo tiene baja sensibilidad (63%) y especificidad (69%) para EA<sup>39</sup>.

Se han desarrollado métodos cuantitativos por RM que permiten identificar sutiles patrones de atrofia, característicos de la EA en diferentes estadios, como marcadores de riesgo de progresión<sup>40</sup>. Sin embargo, estos métodos no son de uso habitual en la práctica clínica.

Finalmente, la RM es la técnica de elección para la evaluación de la enfermedad vascular asociada. En particular, permite la detección de microhemorragias que muestran una buena correlación con la carga de patología  $\beta A$  cuando son de localización lobar<sup>41</sup>.

### Biomarcadores de imagen molecular

La tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) son las dos técnicas más frecuentemente utilizadas.

#### PET-<sup>18</sup>FDG

La PET-<sup>18</sup>FDG cerebral usa como trazador un análogo de la glucosa, la <sup>18</sup>fluorodesoxiglucosa. La disminución en la captación de este trazador indica hipometabolismo de la glucosa, que en la EA se relaciona con neurodegeneración, lesión neuronal y disfunción sináptica. Una PET-<sup>18</sup>FDG normal hace improbable que la demencia pueda atribuirse a una enfermedad neurodegenerativa<sup>42</sup>.

**TABLA 1.** Recomendaciones de uso de PET-<sup>18</sup>FDG de la SEMINM-SEN

<b>General</b>	Pacientes con alta sospecha de enfermedad neurodegenerativa como causa del deterioro cognitivo bien documentado de forma objetiva, en los que la información aportada por la PET- <sup>18</sup> FDG pueda aumentar la certeza diagnóstica
<b>Específica</b>	DCL persistente o progresivo para la evaluación del riesgo de progresión a demencia EA
	Pacientes mayores de 80 años con PET-amiloide positiva, para valorar el riesgo de EA sintomática
	Deterioro cognitivo o demencia de inicio presenil (menores de 65 años)

Adaptada de Arbizu, et al., 2015<sup>50</sup>.

En la EA, en los estadios DCL y demencia, se observa hipometabolismo de predominio cingular posterior y temporoparietal posterior. El cambio más precoz es el hipometabolismo cingular posterior. La captación de la corteza sensitivo-motriz perirrolándica está preservada incluso en fases avanzadas de la enfermedad. El hipometabolismo puede ser asimétrico e incluso unilateral. La corteza visual primaria, ganglios basales, tálamos, tronco y cerebelo están relativamente preservados<sup>43</sup>. Pueden efectuarse mapas tridimensionales estandarizados de la superficie cerebral que representan el patrón de hipometabolismo y permite su comparación con valores normativos de sujetos normales<sup>44-46</sup>. Estas técnicas facilitan la detección del patrón de hipometabolismo característico de la EA u otras enfermedades neurodegenerativas<sup>47</sup>.

La revisión Cochrane sobre la utilidad diagnóstica de la PET-<sup>18</sup>FDG en pacientes con DCL no recomienda su uso sistemático en la práctica clínica<sup>48</sup>. La Asociación Europea de Medicina Nuclear sí recomienda el uso de la PET-<sup>18</sup>FDG en el DCL para valorar el riesgo de progresión a demencia EA y para ayudar al diagnóstico diferencial en la sospecha de EA<sup>49</sup>. En nuestro ámbito, la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNM) y la Sociedad Española de Neurología (SEN) han establecido unas recomendaciones de uso de PET-<sup>18</sup>FDG<sup>50</sup> que se detallan en la tabla 1.

### **PET-AMILOIDE**

Los trazadores actualmente disponibles en la práctica clínica (florbetapir, florbetaben y flutemetamol) marcan de forma precisa la carga de  $\beta$ A fibrilar cerebral. La positividad de la PET-amiloide se corresponde con la presencia moderada o alta de placas seniles neuríticas en el estudio neuropatológico. Debido a que la presencia de amiloide cerebral es una condición necesaria pero no suficiente para el diagnóstico de EA, la PET-amiloide tiene una

mayor utilidad en la exclusión de EA (alto valor predictivo negativo) que en su diagnóstico (moderado valor predictivo positivo)<sup>51</sup>. La prevalencia de PET-amiloide positiva se incrementa con el aumento de la edad en sujetos cognitivamente sanos. Así, en sujetos mayores de 65 años cognitivamente sanos, hasta un 35% presenta una PET-amiloide positiva. Por este motivo, las recomendaciones de consenso SEMNM-SEN indican que, en pacientes ancianos con PET-amiloide positiva, el diagnóstico de EA debería complementarse con evidencia de neurodegeneración<sup>50</sup>. La SNMMI-AA (*Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Alzheimer's Association*) ha propuesto unos criterios de uso de PET-amiloide que se detallan en la tabla 2<sup>52</sup>.

### **PET-TAU**

En la actualidad no se dispone de ningún trazador PET-tau validado para uso clínico. Varios trazadores están en evaluación como biomarcadores de la carga de degeneración neurofibrilar<sup>43,53-56</sup>. Sin embargo, estos trazadores pueden mostrar marcado inespecífico de áreas cerebrales sin degeneración neurofibrilar, así como marcado que probablemente corresponde a depósitos de TDP-43 o  $\alpha$ -sinucleína más que a patología tau. La captación del trazador se asocia con la progresión de la neurodegeneración, por lo que la PET-tau puede considerarse un biomarcador relacionado con otros biomarcadores de neurodegeneración.

Al igual que sucede con el depósito de  $\beta$ A, el depósito de tau no es específico de EA, observándose en otras enfermedades neurodegenerativas con difícil diagnóstico diferencial clínico, como la DFT o la demencia asociada a PART (taupatía primaria relacionada con la edad, en inglés *Primary Age-Related Tauopathy*), entre otras. Se espera que la PET-tau pueda ser útil en la confirmación del diagnóstico de EA (en combinación con la PET-amiloide) y en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

**TABLA 2.** Uso de PET (tomografía por emisión de positrones)-amiloide: recomendaciones de la SNMMI-AA

<b>General</b>	Déficit cognitivo documentado de forma objetiva
	Diagnóstico etiológico incierto, en el que se considera la posibilidad de EA, después de estudio completo efectuado por un experto en demencias
	Cuando se espera que la certeza diagnóstica y el tratamiento pueden cambiar por el resultado de la PET-amiloide
<b>Adecuado</b>	DCL persistente o progresivo de etiología no aclarada
	Curso atípico o presentación mixta (EA posible)
	Demencia de inicio presenil (menores de 65 años)
<b>Inapropiado</b>	EA probable con edad de inicio típica
	Para evaluar la gravedad de la demencia
	Historia familiar, positividad para APOE4 o sospecha de ser portador de una mutación autosómica dominante para EA como único motivo para efectuar la PET-amiloide
	Sujetos asintomáticos o sin déficit cognitivo objetivado en la exploración
	Para uso legal, cobertura de seguros, cribado de salud para selección de empleo y otros usos no médicos

EA: enfermedad de Alzheimer.

Adaptada de Johnson, et al., 2013<sup>62</sup>.

## Relevancia de los biomarcadores en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

La inclusión de biomarcadores para EA en los criterios diagnósticos por primera vez en el año 2007<sup>57</sup> supuso un cambio en el concepto original de la EA como entidad clinicopatológica<sup>2,58</sup> a una concepción clinicobiológica. El mejor conocimiento de los biomarcadores ha permitido optimizar su aplicación en los criterios diagnósticos, con la identificación formal del estadio preclínico de la EA<sup>57,60-64</sup>. Finalmente, se ha propuesto un marco diagnóstico de la EA fundamentado en biomarcadores que permitiría pasar de la concepción clinicobiológica actual a una concepción fundamentalmente biológica<sup>64</sup>. En esta última propuesta, el diagnóstico se establece según un esquema de clasificación A/T/N, en que cada ítem se valora como positivo o negativo según se detecte o no patología amiloide, patología tau y neurodegeneración, respectivamente.

## DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

La DCLw es la segunda causa de demencia neurodegenerativa<sup>65</sup>, aunque hasta dos tercios de los pacientes no son diagnosticados o bien se les asigna un diagnóstico erróneo<sup>66</sup>. En la última revisión de los criterios diagnósticos, con el objetivo de mejorar la sensibilidad del diagnóstico clínico, se ha

incluido de forma explícita el apartado de biomarcadores, subdivididos en biomarcadores indicativos y biomarcadores de apoyo<sup>67</sup>.

## Biomarcadores indicativos de demencia con cuerpos de Lewy

### DATScan (<sup>123</sup>IFP-CIT SPECT)

La captación reducida en el estriado tiene una sensibilidad del 78% y una especificidad del 90%. Un resultado normal no excluye la DCL. Cuando el diagnóstico de DCL se apoya en este hallazgo y el único criterio clínico principal es parkinsonismo, hay que hacer diagnóstico diferencial con: parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, DFT y atrofia multisistémica.

### Gammagrafía cardíaca con metaiodobenzilguanidina (<sup>123</sup>I-MIBG)

La captación miocárdica reducida tiene una sensibilidad de 69% y una especificidad de 87%, que en el grupo con Mini-Mental > 21 puntos mejoran a 77 y 94%, respectivamente. Sin embargo, la interpretación de esta prueba debe hacerse con cautela debido a los múltiples factores que pueden interferir en el resultado y que reducen la proporción de candidatos adecuados para este biomarcador.



### **Polisomnografía**

La ausencia de atonía durante el sueño REM es un predictor muy específico; si se asocia con demencia e historia compatible con trastorno de conducta durante el sueño REM, permite el diagnóstico de DCL probable.

### **Biomarcadores de apoyo de demencia con cuerpos de Lewy**

Son biomarcadores sugestivos de DCL, aunque con menor especificidad que los anteriores.

### **Región temporal medial relativamente preservada**

La ausencia o una mínima atrofia temporal medial es consistente con el diagnóstico de DCL. La presencia de atrofia temporal medial relevante es sugestiva de EA como copatología asociada.

### **PET-<sup>18</sup>FDG**

Característicamente, puede observarse extensión del hipometabolismo posterior al polo occipital. En estadios iniciales de DCL tiene una sensibilidad del 70% y una especificidad del 74%. También se ha descrito el «signo de la isla del cíngulo», que consiste en una preservación relativa del metabolismo cerebral en la región del cíngulo posterior.

### **Electroencefalografía**

La presencia en derivaciones posteriores de frecuencia dominante en rango pre-alfa, estable o bien interrumpida con patrones pseudoperiódicos de rango alfa, theta y delta tiene un valor predictivo para DCL frente a EA > 90%.

### **Otros biomarcadores no incluidos en los criterios diagnósticos**

Los estudios de  $\alpha$ -sinucleína en LCR no son concluyentes. En la DCL prodrómica se ha observado que el  $\beta A_{1-42}$  en LCR es normal, mientras que su concentración disminuye con la progresión de la enfermedad, alcanzando niveles bajos cuando ya se ha instaurado la demencia. Este descenso en los niveles de  $\beta A_{1-42}$  se asocia con la presencia de placas seniles<sup>68</sup>. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en los estudios PET-amiloide<sup>69</sup>.

### **DEMENCIA FRONTOTEMPORAL**

El término DFT incluye a un grupo de enfermedades con neurodegeneración predominante en los

lóbulos frontal y temporal anterior. Según sea la clínica inicial, se clasifica en DFT variante conductual (DFTvc) y afasia progresiva primaria (APP). En la evolución puede asociarse con enfermedad de motoneurona, síndrome corticobasal y parálisis supranuclear progresiva.

El estudio neuropatológico, además de los cambios neurodegenerativos, muestra inclusiones neuronales y/o gliales de proteína tau, TDP-43 y, en una pequeña proporción de pacientes, proteína FUS. La variante semántica de la APP se asocia con depósito de TDP-43; el resto de las variantes clínicas puede asociarse con depósito de cualquiera de las tres proteínas.

Hasta un tercio de los pacientes con DFT presenta historia familiar con herencia autosómica dominante. En estos casos sí puede predecirse el depósito de proteína anómala según la mutación encontrada: TDP-43 en las mutaciones del gen de la granulina y la expansión en C9orf72; proteína tau en las mutaciones del gen MAPT (*microtubule-associated protein tau*).

### **Biomarcadores en fluidos corporales**

#### **Proteína ligera de los neurofilamentos**

La NF-L se eleva en LCR y sangre de pacientes con DFT más que en la EA. Indica la intensidad de la enfermedad en relación directa con la velocidad de progresión de la DFT. Debe interpretarse con precaución si existe enfermedad vascular concomitante, donde también suele elevarse.

#### **TDP-43**

No se han observado diferencias en la concentración de TDP-43 en LCR de pacientes con DFT y depósito de TDP-43 respecto a pacientes con depósito de proteína tau. Sin embargo, en pacientes con DFT asociada a expansión C9orf72 y mutación del gen de la granulina, se ha observado elevación de la concentración licuoral y plasmática de TDP-43 fosforilada frente a pacientes con DFT no asociada a estas mutaciones y controles sanos.

#### **Progranulina**

Las concentraciones en LCR y plasma de pacientes con mutación del gen de la granulina están reducidas. La clínica asociada suele ser la APP semántica y la DFTvc.

### **Biomarcadores principales de enfermedad de Alzheimer**

Sus resultados en la DFT son normales. Si se combinan con NF-L elevada se obtiene una sensibilidad

del 75-86% y una especificidad del 94-100% para DFT respecto a EA y controles sanos.

En pacientes con DFT se ha observado menor concentración de sAPP $\beta$  frente a pacientes con EA y controles sanos. La combinación de este biomarcador con el resto de biomarcadores principales de EA, NF-L e YK-40, aumenta el rendimiento en la discriminación de DFT, EA y sujetos sanos<sup>71</sup>.

### Proteínas de repetición de dipéptidos

Esas proteínas están presentes en la expansión de C9orf72. Una de estas proteínas, poli(GP), solo está presente en LCR de pacientes portadores de la expansión.

### sTREM2

No se han observado diferencias frente a controles en las concentraciones de sTREM2 en LCR. En un pequeño grupo de pacientes portadores de la mutación de granulina se obtuvieron resultados muy similares a los obtenidos en la EA: elevación de su concentración en LCR relacionada con elevación de tau.

### Biomarcadores de imagen

Son los únicos biomarcadores incluidos en los criterios diagnósticos de DFT<sup>72,73</sup>.

Se han descrito patrones de atrofia típicos en las distintas variantes clínicas de la DFT<sup>74,75</sup>. La atrofia de predominio en lóbulos frontales o temporales y atrofia en la región frontoinsular es indicativa de DFT. La atrofia puede extenderse al lóbulo parietal en los pacientes con expansión C9orf72 y mutaciones del gen de la granulina. En la DFTvc, la RM funcional muestra disminución de la conectividad funcional en la red de atención (*salience network*) y aumento en la red de reposo. Este patrón de conectividad funcional es el opuesto al observado en la EA.

La PET-<sup>18</sup>FDG y la SPECT cerebral característicamente muestran hipometabolismo o hipoperfusión con marcado predominio frontotemporal, con una distribución topográfica similar a la de la atrofia para cada forma clínica de DFT. La PET-amiloide en la DFT es característicamente negativa.

Los biomarcadores de imagen no contribuyen a resolver la incertidumbre diagnóstica de las fenocopias de DFTvc frente a la DFTvc «benigna» de muy lenta progresión. En la actualidad, solo en caso de presencia de una mutación causal puede establecerse el diagnóstico en esa situación clínica, por lo que se necesitan más estudios de biomarcadores para DFTvc<sup>76</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
2. Rainulf A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". *Clin Anat.* 1995;8(6):429-31.
3. Brion JP, Passareiro H, Núñez J, Flament-Durant J. Mise en évidence immunologique de la protéine tau au niveau des lésions de dégénérescence neurofibrillaires de la maladie d'Alzheimer. *Arch Biol.* 1985;95: 29-35.
4. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(13):4913-7.
5. Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Zaidi T, Merz PA, Wen GY, Shaikh SS, et al. Defective brain microtubule assembly in Alzheimer's disease. *Lancet.* 1986;2(8504):421-6.
6. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;120(3):885-90.
7. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984; 122(3):1131-5.
8. Zetterberg H, van Swieten JC, Boxer AL, Rohrer JD. Review: Fluid biomarkers for frontotemporal dementias. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2019;45(1):81-7.
9. Duits FH, Martinez-Lage P, Paquet C, Engelborghs S, Lleó A, Hausner L, et al. Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. *Alzheimers Dement.* 2016; 12(2):154-63.
10. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2003;2(10):605-13.
11. Sato C, Barthelemy NR, Mawuenyega KG, Patterson BW, Gordon BA, Jockel-Balsarotti J, et al. Tau kinetics in neurons and the human central nervous system. *Neuron.* 2018;97(6):1284-98 e7.
12. Strozzyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF A $\beta$  42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology.* 2003; 60(4):652-6.
13. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016;15(7):673-84.
14. Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, Visser PJ, Mattsson N, Zetterberg H, et al. The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean? *Alzheimers Dement.* 2014;10(6):713-23 e2.
15. Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, Engelborghs S, Lewczuk P, Perret-Liaudet A, et al. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement.* 2014;10(6):808-17.
16. Simonsen AH, Herukka SK, Andreassen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, et al. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. *Alzheimers Dement.* 2017;13(3):274-84.
17. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263-9.
18. Nelson PT, Trojanowski JQ, Abner EL, Al-Janabi OM, Jicha GA, Schmitt FA, et al. "New Old Pathologies": AD, PART, and Cerebral Age-Related TDP-43 With Sclerosis (CARTS). *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016;75(6):482-98.
19. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain.* 2019. doi: 10.1093/brain/awz099. [Epub ahead of print]
20. Blennow K, Zetterberg H. The past and the future of Alzheimer's disease CSF biomarkers—a journey toward validated biochemical tests covering the whole spectrum of molecular events. *Front Neurosci.* 2015;9:345.
21. Vanderstichele H, Bibl M, Engelborghs S, Le Bastard N, Lewczuk P, Molinuevo JL, et al. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement.* 2012;8(1):65-73.
22. del Campo M, Mollenhauer B, Bertolotto A, Engelborghs S, Hampel H, Simonsen AH, et al. Recommendations to standardize preanalytical confounding factors in Alzheimer's and Parkinson's disease cerebrospinal fluid biomarkers: an update. *Biomark Med.* 2012;6(4):419-30.
23. Teunissen CE, Petzold A, Bennett JL, Berven FS, Brundin L, Comabella M, et al. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology.* 2009;73(22):1914-22.
24. Mattsson N, Blennow K, Zetterberg H. Inter-laboratory variation in cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: united we stand, divided we fall. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(5):603-7.
25. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Arai H, Batish SD, Bernardini S, et al. The Alzheimer's Association external quality control program for cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(4):386-95 e6.
26. Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, Hull M, Hampel H, Kessler H, et al. Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load. *J Neurochem.* 2007;101(4):1053-9.
27. Lewczuk P, Lelethal N, Spitzer P, Maler JM, Kornhuber J. Amyloid-beta 42/40 cerebrospinal fluid concentration ratio in the diagnostics of Alzheimer's disease: validation of two novel assays. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(1):183-91.
28. Dumurgier J, Schraen S, Gabelle A, Vercurysse O, Bombois S, Laplanche JL, et al. Cerebrospinal fluid amyloid-beta 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):30.

29. Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: current limitations and recent developments. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(5):402-9.
30. Lleo A, Nunez-Llaves R, Alcolea D, Chiva C, Balateu-Panos D, Colom-Cadena M, et al. Changes in synaptic proteins precede neurodegeneration markers in preclinical Alzheimer's disease cerebrospinal fluid. *Mol Cell Proteomics*. 2019;18(3):546-60.
31. Zetterberg H. Applying fluid biomarkers to Alzheimer's disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017;313(1):C3-10.
32. Zetterberg H. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease-An update. *J Neurosci Methods*. 2019;319:2-6.
33. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Dore V, et al. High performance plasma amyloid-beta biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*. 2018;554(7691):249-54.
34. Scheltens P. Imaging in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):191-9.
35. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool WA. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol*. 1995;242(9):557-60.
36. Kim GH, Kim JE, Choi KG, Lim SM, Lee JM, Na DL, et al. T1-weighted axial visual rating scale for an assessment of medial temporal atrophy in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(1):169-78.
37. Lehmann M, Koedam EL, Barnes J, Bartlett JW, Ryan NS, Pijnenburg YA, et al. Posterior cerebral atrophy in the absence of medial temporal lobe atrophy in pathologically-confirmed Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33(3):627. e1-627.e12.
38. de Souza LC, Chupin M, Bertoux M, Lehericy S, Dubois B, Lamari F, et al. Is hippocampal volume a good marker to differentiate Alzheimer's disease from frontotemporal dementia? *J Alzheimers Dis*. 2013;36(1):57-66.
39. Barkhof F, Polvikoski TM, van Straaten EC, Kalaria RN, Sulkava R, Aronen HJ, et al. The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. *Neurology*. 2007;69(15):1521-7.
40. McConathy J, Sheline YI. Imaging biomarkers associated with cognitive decline: a review. *Biol Psychiatry*. 2015;77(8):685-92.
41. Graff-Radford J, Botha H, Rabinstein AA, et al. Cerebral microbleeds: Prevalence and relationship to amyloid burden. *Neurology*. 2019;92(3):e253-e62.
42. Perani D, Cerami C, Caminiti SP, Santangelo R, Coppi E, Ferrari L, et al. Cross-validation of biomarkers for the early differential diagnosis and prognosis of dementia in a clinical setting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(3):499-508.
43. Eisenmenger LB, Huo EJ, Hoffman JM, Minoshima S, Matesan MC, Lewis DH, et al. Advances in PET imaging of degenerative, cerebrovascular, and traumatic causes of dementia. *Semin Nucl Med*. 2016; 46(1): 57-87.
44. Gallivanone F, Della Rosa PA, Castiglioni I. Statistical Voxel-based methods and [18F] FDG PET brain imaging: Frontiers for the diagnosis of AD. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(6):682-94.
45. Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(4):486-510.
46. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med*. 2008;49(3):390-8.
47. Brown RKJ, Bohnen NI, Wong KK, Minoshima S, Frey KA. Brain PET in suspected dementia: Patterns of altered FDG metabolism. *RadioGraphics*. 2014;34(3):684-701.
48. Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O, Sachpekidis C. 18F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1:Cd010632.
49. Morbelli S, Garibotto V, Van De Giessen E, Arbizu J, Chetelat G, Drezgza A, et al. A Cochrane review on brain [18F]FDG PET in dementia: limitations and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(10):1487-91.
50. Arbizu J, Garcia-Ribas G, Carrio I, Garrastachu P, Martinez-Lage P, Molinuevo JL. Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia: SEMNIM and SEN consensus. *Rev Esp Med Nuc*. 2015;34(5):303-13.
51. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016; 388(10043):505-17.
52. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *J Nucl Med*. 2013;54(3): 476-90.
53. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Scholl M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*. 2016;139(Pt 5):1551-67.
54. Chiotis K, Saint-Aubert L, Savitcheva I, Jelic V, Andersen P, Jonasson M, et al. Imaging in-vivo tau pathology in Alzheimer's disease with THK5317 PET in a multimodal paradigm. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(9):1686-99.
55. Mattsson N, Scholl M, Strandberg O, Smith R, Palmqvist S, Insel PS, et al. (18) F-AV-1451 and CSF T-tau and P-tau as biomarkers in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*. 2017;9(9):1212-23.
56. Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, Gillberg PG, Almkvist O, Rodriguez-Vieitez E, et al. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies-still a challenge. *Mol Psychiatry*. 2019 Jan 11. doi:10.1038/s41380-018-0342-8. [Epub ahead of print]
57. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6(8): 734-46.
58. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44.
59. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*. 2007;22(16):2314-24.
60. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):257-62.
61. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-92.
62. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):614-29.
63. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016;12(3):292-323.
64. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-62.
65. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-72.
66. Bousiges O, Blanc F. Diagnostic value of cerebro-spinal fluid biomarkers in dementia with Lewy bodies. *Clin Chim Acta*. 2019;490:222-8.
67. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017; 89(1):88-100.
68. Slaets S, Le Bastard N, Theuns J, Sleegers K, Verstraeten A, De Leenheir E, et al. Amyloid pathology influences aβ1-42 cerebrospinal fluid levels in dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis*. 2013;35(1): 137-46.
69. Gomperts SN, Locascio JJ, Marquie M, Santarlasci AL, Rentz DM, Maye J, et al. Brain amyloid and cognition in Lewy body diseases. *Mov Disord*. 2012;27(8):965-73.
70. Alcolea D, Vilaplana E, Suarez-Calvet M, Illan-Gala I, Blesa R, Clarimon J, et al. CSF sAPPβ, YKL-40, and neurofilament light in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2017;89(2):178-88.
71. Rascofsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2456-77.
72. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006-14.
73. Agosta F, Canu E, Sarro L, Comi G, Filippi M. Neuroimaging findings in frontotemporal lobar degeneration spectrum of disorders. *Cortex*. 2012;48(4):389-413.
74. Convery R, Mead S, Rohrer JD. Review: Clinical, genetic and neuroimaging features of frontotemporal dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019;45(1):6-18.
75. Valente ES, Caramelli P, Gambogi LB, Mariano LI, Guimaraes HC, Teixeira AL, et al. Phenocopy syndrome of behavioral variant frontotemporal dementia: a systematic review. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):30.