

Tema del trimestre:

Limbic-predominant Age-related TDP-43 Encephalopathy (LATE)

➤ Context

La malaltia d'Alzheimer (MA) és la forma més comú de demència i les seves manifestacions clíniques, com la pèrdua de memòria, de raonament i habilitats funcionals, s'associen al concepte genèric de demència. Tanmateix, aquest fenotip clínic homogeni pot amagar una elevada heterogeneïtat neuropatològica. L'evidència disponible indica que les malalties del cervell dels humans envellits són complexes: el solapament de múltiples patologies és la norma, i hi ha una important variació interindividual en fenotips neuropatològics.

La *Transactive response DNA binding protein of 43 kDa* (TDP-43) és una proteinopatologia observada de forma comú en persones majors de 80 anys que s'ha associat a la demència límbic-predominant TDP-43(LATE) relacionada amb l'edat.

➤ Principals característiques del LATE

- Proposa una categorització a partir dels diagnòstics via autòpsia segons la distribució anatòmica de la proteinopatologia TDP-43:

- Estadi 1: només amígdala
- Estadi 2: amígdala + hipocamp
- Estadi 3: amígdala + hipocamp + gir frontal mig.

-Les autòpsies amb mostres comunitàries han observat presència d'algun grau de patologia LATE en més del 20% dels individus majors de 80 anys. Una de les principals troballes és la patologia suggestiva d'esclerosi hipocampal, tot i que aquesta no és raó suficient per poder-ne fer el diagnòstic.

- El diagnòstic LATE s'ha associat amb un deteriorament cognitiu específic, habitualment vinculat al trastorn amnèsic (similar a la MA).

- La freqüència de casos a la població general d'edat avançada amb lesions anatomopatològiques compatibles amb el diagnòstic de LATE podria ser similar a la de MA i en moltes ocasions, ambdues patologies poden aparèixer de forma concomitant.

- No hi ha cap biomarcador específic pel diagnòstic clínic de LATE.

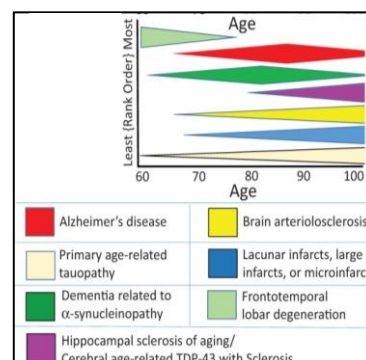
- La penetrància genètica és equiparable a la de la demència frontotemporal i la MA. Els estudis han observat risc de proteinopatologia TDP-43 en gent gran associat a l'APOE e4.

➤ La clínica

Els estudis han caracteritzat els casos amb confirmació anatomopatològica com una síndrome amnèsica progressiva acompanyada d'altres trastorns cognitius. Els estudis han demostrat una correlació entre l'estadiatge evolutiu anatomopatològic i la presentació de la simptomatologia clínic.

Clínicament, semblaria que els casos amb LATE presentarien una davallada cognitiva menys acusada que els casos de MA. Tot i així, en els casos de patologia "mixa" s'accelera el procés. Tot i que no hi proves diagnòstiques específiques, les dades suggereixen que pacients amb LATE presenten preservació de la fluència verbal i major dèficit en record diferit.

La demència LATE és un diagnòstic associat al progressiu envelliment de la població. No s'han observat diferències per gènere ni ètnia, tampoc una relació específica amb les plaques de β -amiloide. Segons les anàlisis realitzades s'estableix que entre un 15% i un 20% dels diagnòstics de MA en persones d'edat avançada són candidates a ser LATE.



A la **figura** es descriuen els rangs d'edat aproximats de diferents subtipus diagnòstics essent el LATE el d'inici en edats més avançades.

Queden molts passos previs a l'ús clínic d'aquest diagnòstic però obre portes a actualitzar el diagnòstic de MA i les seves possibles variants.

➤ Per més informació relacionada

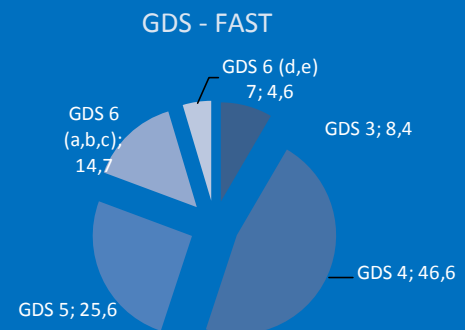
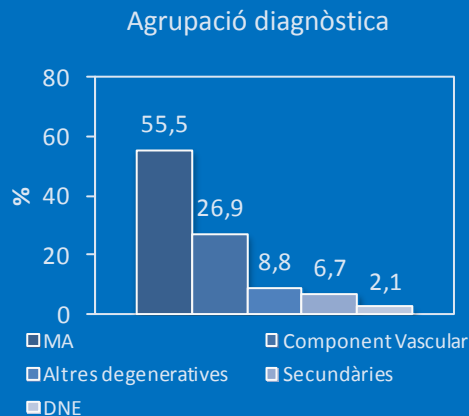
Nelson PT, Dickinson D, Trojanowski JQ, Jack Jr CR, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. Brain 2019. Estudi de referència de la descripció d'aquest nou diagnòstic anatomopatològic de demència. L'estudi exposa l'evolució de les troballes, descriu les principals característiques definitòries i les correlacions tant a nivell clínic com genètic. Existeixen també limitacions i necessitats de recerca relacionades amb aquest nou diagnòstic i el treball és una exposició dels consensos assolits en la unificació de criteris sobre la relació entre encefalopatia associada a la proteinopatologia TDP-43 en persones d'edat avançada.

Katsumata Y, Fardo DW, Kukull WA Nelson PT. Dichotomous scoring of TDP-43 proteinopathy from specific brain regions in 27 academic reserach centers: associations with Alzheimer's disease and cerebrovascular disease pathologies Acta Neuropathol Commun. 2018;6:142. Treball de recerca previ a la publicació del consenus que presenta els resultats obtinguts en diferents centres de recerca respecte a la troballa de la TDP-43. Els autors ja aposten obertament per aquesta proteïnopatologia associada a cervells humans més envellits com una possible classificació diagnòstica.

Nelson PT, Trojanowski JQ, Abner EL, Al-Janabi OM, Jicha GA, et al. "New Old Pathologies": AD, PART and cerebral age-related TDP-43 with sclerosis. J Neuropathol Exp Neurol. 2016;75:482-98. Article sobre la patologies que mimetitzen la clínica de la malaltia d'Alzheimer com l'esclerosi hipocampal que s'associa a diferents factors de risc genètic i també a la TDP-43. El treball actualitza les classificacions clinico-patològiques descrites inicialment amb cohorts de majors de 85 anys d'edat (doncs les prèvies eren de persones a l'entorn de 70). Els autors també exposen les diferències observades a nivell genètic i les troballes a múltiples nivells que justifiquen la necessitat d'obrir la possibilitat a nous diagnòstics de demència.

➤ I trimestre 2019 de ReDeGi.

- **8.954** casos registrats
- Edat: **80,1** anys
- MMSE: **17,6** punts
- Atenció primària: **72,3%**
- Temps fins al diagnòstic: **3,0** anys
- Antecedents familiars **34,0%**
- Antecedents depressió: **29,0%**



Global Deterioration Scale- Functional Assessment Staging

Col·laboradors del ReDeGi:

