

Tema del trimestre:

Biomarcadors en la malaltia d'Alzheimer (II): Avaluació clínica

➤ **Críteris diagnòstics**

L'any 2011, el grup de referència *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) & the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)* va presentar l'actualització dels seus críteris diagnòstics per la malaltia d'Alzheimer. Els nous postulats incorporen les innovacions clíniques, radiològiques i de laboratori que s'han anat desenvolupat des del 1983.

Aquests críteris obren la porta a l'avaluació complementària per tal de fer el diagnòstic. Principalment amb l'ús de la neuropsicologia i la neuroimatge estructural (TAC o RM), però també a l'avaluació de l'acumulació de beta-amiloide (βA) *in vivo* a través de neuroimatge (PET o SPECT) o de l'anàlisi del líquid cefaloraquídi (LCR).

➤ **Estudi radiològic**

L'estudi volumètric del cervell, a través de ressonància magnètica és una de les principals vies d'estudi degut a les seves característiques menys invasives. Les regions d'interès (ROIs) per detectar canvis estructurals previs a l'aparició dels símptomes clínics de la MA s'han establert a la xarxa neuronal del lòbul frontal, el cortex medial temporal, la xarxa sensorio-motora i l'hipocamp.

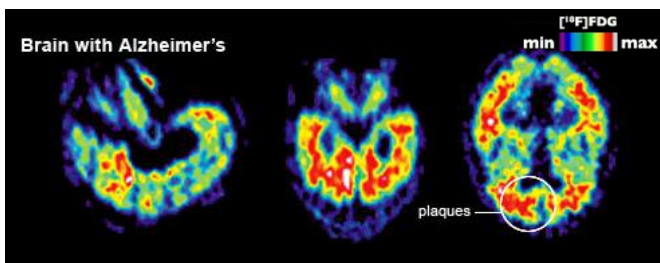


Figura 1. Visualització de les plaques de βA mitjançant FDG-PET.

La tomografia per emissió de positrons (PET) és la principal via radiològica per obtenir dades d'acumulació i distribució topogràfica de la βA . El PET-amiloide apareix a partir del desenvolupament dels primers traçadors capaços de traspasar la sang i amb afinitat per les formes fibril·lars. Actualment, un dels

traçadors més utilitzats és el ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET. Tot i així, no presenta un programa estructurat de com mesurar de forma estandarditzada l'hipometabolisme cortical.

➤ **Anàlisi del LCR**

L'anàlisi a través de l'extracció LCR per determinar els nivells de βA (βA_{1-42}) i tau (total-tau i tau fosforilada_{181p}) és més accessible tot i es tracta d'una tècnica més invasiva (i en ocasions causar dolor) i no aporta informació de la seva distribució cerebral. L'ús del PET – SPECT o LCR ofereix una informació intercanviable, tot i que en les persones d'edat molt avançada hi ha major risc de fals positiu en LCR.

➤ **Altres vies d'avaluació**

L'estudi genètic a partir de l'apolipoproteïna E (APOE) ha liderat els estudis genètics en la MA. Actualment, l'estudi del component genètic s'està focalitzant en l'epigenètica, analitzant la modificació química i les metil·lacions de l'ADN. Altres vies com l'electroencefalograma (EEG) no han donat respostes concloents en el seu ús pel diagnòstic clínic.

➤ **Perspectives**

Actualment, falten estudis per completar la validesa clínica i la seva utilitat clínica dels biomarcadors. Per fer-ho, les prioritats de recerca inclouen la normalització en la lectura dels resultats i determinar els llindars de normalitat, l'avaluació del seu rendiment en la detecció de malalties primerenques i l'existència de guies clíniques per a l'ús en els centres qualificats.

El mes de juny passat (2018) el National Institute for Health Care Excellence (NICE) britànic va publicar l'actualització de la guia d'avaluació i atenció a les demències (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>). Aquesta publicació, en l'apartat de procés diagnòstic especifica i limita l'ús de biomarcadors en la clínica. El NICE en justifica l'ús només en aquells casos *on pugui ajudar a la identificació del subtipus diagnòstic i quan aquest millor coneixement canviï l'estratègia d'intervenció i cura*.

➤ Per més informació relacionada

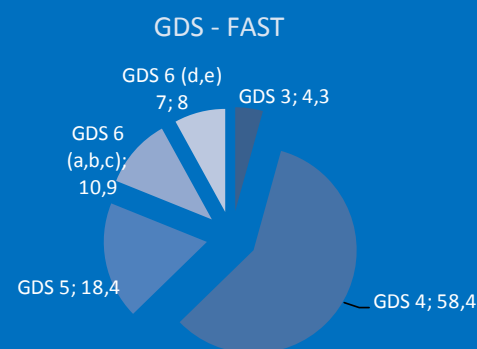
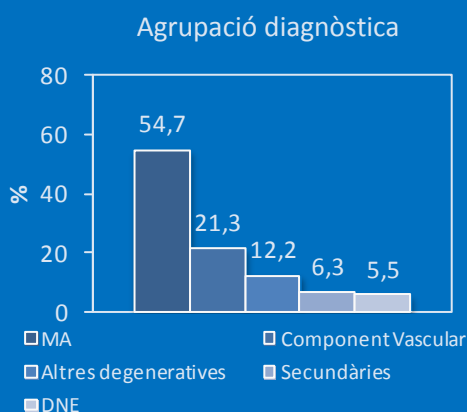
Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, Blennow K, Cappa S, Chiotis K, Démonet JF, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. Lancet Neurol. 2017;16:661-676. Informe d'actualització publicat per experts mundials sobre l'estat de la qüestió (al 2017). Aquesta publicació exposa la necessitat dels biomarcadors a la clínica diària però també exposa la comparativa en el seu ús entre diferents països europeus. Finalment, defineix quins són els biomarcadors amb major potencial o amb un estat d'evidència superior per tal d'iniciar estudis prospectius de precisió diagnòstica.

Boccardi M, Gallo V, Yasui Y, Vineis P, Padovani A, Mosimann U, et al. Roadmap to Alzheimer's biomarkers in the clinic; the biomarker-based diagnosis of Alzheimer's disease. 2-lessons from oncology. Neurobiol Aging;2017;52:141-152. Article de revisió sistemàtica sobre 3 aspectes clau en l'avaluació dels biomarcadors: la validesa analítica, la validesa clínica i la utilitat clínica. Aquest procediment està centrat en la validació en 5 fases descrita pels professionals d'oncologia al 2001. L'article defensa que amb la recollida d'evidència suficient, aquest sistema pot ser d'utilitat sense produir sobrediagnòstic ni grans despeses econòmiques. Tanmateix, la implementació ha de centrar-se en les fases preclíniques i definir possibles perfils diferents segons probabilitats de desenvolupar la malaltia d'Alzheimer.

Mullane K, Williams M. Alzheimer's therapeutics: continued clinical failures question the validity of the amyloid hypothesis-but what lies beyond? Biochem Pharmacol. 2013;85:289-305. Estudi de fa 5 anys que posa en qüestió la teoria de la cascada amiloide com a desencadenant de la malaltia d'Alzheimer. Aquest treball discrepa de la quantitat d'esforços i recursos que s'estan dedicant a una teoria que de moment no ha obtingut resultats positius. Actualment, són més els articles i investigadors que aposten per altres models tot i que amb menor pes encara en l'evidència existent a la literatura. En aquest sentit, pot ser necessari adaptar els biomarcadors.

➤ III trimestre 2018 de ReDeGi.

- **8.610** casos registrats
- Edat: **79,5** anys
- MMSE: **17,9** punts
- Atenció primària: **78,7%**
- Temps fins al diagnòstic: **2,6** anys
- Antecedents familiars **27,8%**
- Antecedents depressió: **21,3%**



Global Deterioration Scale- Functional Assessment Staging

Col·laboradors del ReDeGi:

