

GUIES CLÍNiques D'ÚS DE BIOMARCADORS DE MALALTIA D'ALZHEIMER EN EL LÍQUID CEFALORAQUIDI EN L'AVAlUACIÓ DE PACIENTS AMB DETERIORAMENT COGNITIU

Societat Catalana de Neurologia
GRUP D'ESTUDI DE LA COGNICIÓ I LA CONDUCTA

Autors:

Dr. Mircea Balasa

Unitat d'Alzheimer i altres trastorns cognitius.
Servei Neurologia. Institut Clínic de Neurociències.
Hospital Clínic Barcelona.

Dr. Gerard Piñol Ripoll

Unitat Trastorns Cognitius.
Hospital Universitari Santa Maria Lleida.

Dr. José Luis Molinuevo Guix

Unitat d'Alzheimer i altres trastorns cognitius.
Servei Neurologia. Institut Clínic de Neurociències.
Hospital Clínic Barcelona.

Dr. Alberto Lleó Bisa

Unitat de Memòria. Servei de Neurologia.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
CIBERNED (Centro de Investigación Biomédica en
Red en enfermedades neurodegenerativas).

Dr. Albert Lladó Plarrumani

Unitat d'Alzheimer i altres trastorns cognitius.
Servei Neurologia. Institut Clínic de Neurociències.
Hospital Clínic Barcelona.



Data publicació juliol 2015

Els biomarcadors de la malaltia d'Alzheimer (MA) en LCR actualment més estudiats i dels quals es té més experiència són el pèptid β -amiloide₄₂, la proteïna tau-total (t-tau) i la proteïna tau-fosforilada (p-tau). Diferents estudis de correlació clínico-patològica han demostrat que l'alteració d'aquests biomarcadors classifica correctament aquells pacients amb MA confirmada patològicament, al mateix temps que hi ha una bona correlació entre aquests biomarcadors i les dues principals troballes neuropatològiques de la MA. Així, la disminució de β -amiloide₄₂ en LCR correlaciona amb el dipòsit de β -amiloide₄₂ cerebral i l'increment de tau en LCR, amb la presència de cabdells neurofibril·lars i dany neuronal.

Aquests biomarcadors es poden mesurar mitjançant diferents tècniques (ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays), MSD (Meso Scale Discovery), Luminex,...) tot i que l'ELISA, mitjançant kits comercials disponibles, és l'assaig actualment més utilitzat al nostre medi. Malgrat que l'estudi dels biomarcadors de MA en LCR inicialment va ser només utilitzat en el context d'investigació, cada cop està sent més utilitzat com a eina de suport diagnòstica en la pràctica clínica habitual en unitats especialitzades del nostre entorn. A més, considerant que en un futur pròxim es disposaran de tècniques totalment automatitzades i estandarditzades per biomarcadors de MA en LCR, i que la nostra població tindrà un creixent coneixement de la possibilitat de realitzar aquesta prova diagnòstica, n'augmentarà la demanda i és previsible que l'accés i el número de centres que en faran ús s'incrementin progressivament. Per tot això, cal definir quines són les indicacions al nostre medi, així com el seu reconeixement dins de les exploracions finançades pel nostre sistema sanitari.

En aquest context, aquest document pretén ser una eina general d'utilitat pràctica recollint les indicacions d'ús de biomarcadors de MA en LCR en l'entorn del nostre sistema sanitari per tal d'ajudar als clínics en el seu maneig. No és objectiu d'aquesta guia analitzar les diferents variables pre-analítiques i analítiques que poden modificar el resultat dels diferents biomarcadors, ni establir els punts de tall a partir dels quals els diferents biomarcadors s'han de considerar alterats. Per ampliar aquesta informació s'aconsella seguir les recomanacions internacionals (Vanderstichele et al., 2012; Mattsson et al., 2013; Molinuevo et al., 2014). Tampoc és objectiu d'aquesta guia la comparació d'aquesta tècnica amb altres tècniques que poden incrementar la certesa diagnòstica de la MA disponibles en el nostre entorn.

Preàmbul

Cal tenir en compte els següents aspectes referents als biomarcadors de MA en LCR:

Els biomarcadors de MA en LCR tenen l'avantatge de combinar en una sola tècnica la possibilitat de mesurar tant biomarcadors d' amiloïdosi cerebral (β -amiloide₄₂) com de neurodegeneració (t-tau i p-tau). Ambdós biomarcadors ajuden a augmentar la certesa diagnòstica en pacients amb deteriorament cognitiu lleu (DCL) i MA segons els nous criteris diagnòstics (Alberts et al., 2011; McKhann et al., 2011).

La punció lumbar (PL), tot i ser una tècnica considerada invasiva, és una prova rutinària que es pot fer en qualsevol centre hospitalari. Estudis prospectius multicèntrics demostren la seguretat d'aquesta prova en l'estudi del deteriorament cognitiu en poblacions amb amplis rangs d'edat (Monserrate et al., 2015; Alcolea et al., 2014). L'efecte secundari més freqüent és la cefalea postpunció lumbar, que tot i ser relativament freqüent només és greu en una minoria de pacients i es sol resoldre a nivell ambulatori amb tractament conservador. Les principals contraindicacions de la PL, un cop descartada la patologia intracranial amb la neuroimatge, serien els tractaments anticoagulants, la doble antiagregació, els trastorns de la coagulació i la infecció focal en el lloc de la punció.

Un dels principals motius de preocupació sobre l'ús generalitzat dels biomarcadors de MA en LCR és la variabilitat interlaboratori dels resultats, que ha impedit fins ara disposar d'uns punts de tall universalment vàlids. Per solucionar aquesta limitació, grups d'experts internacionals han elaborat documents de consens que intenten estandarditzar els procediments a seguir per augmentar la fiabilitat i reproductibilitat de les determinacions (Mattsson et al., 2013; Molinuevo et al., 2014). Els laboratoris que realitzin la determinació de biomarcadors de MA en LCR haurien de seguir de forma estricta aquestes recomanacions. No obstant, és recomanable que el clínic estigui en contacte amb el laboratori on es realitzin i conegui el procediment que es segueix per tal de fer una bona interpretació dels resultats que li arribin. A més, és previsible que la implementació de tècniques totalment automatitzades redueixi la variabilitat analítica, tal com ha passat amb altres biomarcadors en el passat.

Els resultats de l'anàlisi dels biomarcadors de MA en LCR s'haurien d'interpretar en funció dels punts de tall per cada biomarcador propis de cada centre, considerant-se compatible amb patologia Alzheimer quan els 3 biomarcadors estan alterats i negatiu

per patologia Alzheimer quan els 3 biomarcadors són normals (Molinuevo et al., 2014). En cas de discrepància en els resultats dels diferents biomarcadors serà necessari el seguiment clínic o la realització d'altres proves per tal de poder establir amb més certesa el diagnòstic. Tot i així, uns biomarcadors de MA alterats en el LCR no són equivalents ni suficients per realitzar un diagnòstic de MA. Per això, la caracterització de la síndrome clínica i l'exclusió d'altres causes que poden justificar la simptomatologia del pacient són essencials. Així, i com està recollit als criteris de diagnòstic revisats de la MA, els biomarcadors de LCR augmenten la certesa que la clínica que presenta el pacient sigui deguda o no a la MA. Un increment del grau de certesa en el diagnòstic en les fases inicials d'una malaltia, avui incurable, com és la MA, pot tenir avantatges com ara assolir un millor maneig terapèutic de la malaltia, definir el pronòstic de manera més acurada i proporcionar informació de qualitat al pacient i la seva família, a la vegada que podria permetre al pacient prendre decisions de forma autònoma sobre el seu futur en fases en les que encara és capaç de poder-ho fer.

Actualment els únics biomarcadors validats en LCR, a excepció de la proteïna 14-3-3 pel diagnòstic de la malaltia de Creutzfeld-Jakob, són els de MA. Per tant, l'estricta normalitat d'aquest marcadors descarta amb prou fiabilitat la MA com a causa del deteriorament cognitiu que presenta el pacient però no pot descartar la presència d'altres malalties neurodegeneratives.

Ateses les implicacions diagnòstiques del resultat, es recomana que la seva sol·licitud així com la interpretació dels resultats la faci un expert en trastorns cognitius i de la conducta.

Les recomanacions d'aquestes guies fan referència a l'ús clínic dels biomarcadors de MA en LCR i no al seu ús en context d'investigació.

Evidència i recomanacions específiques:**Recomanació 1: Avaluació prèvia**

Abans de realitzar una PL per la determinació de biomarcadors de MA en LCR, s'hauria de caracteritzar adequadament la síndrome clínica i haver exclòs altres causes que puguin justificar la simptomatologia. Així, caldria fer (veure guies clíniques SCN):

- Avaluació clínica
- Estudis analítics per descartar causes tractables
- Avaluació neuropsicològica que valori els diferents dominis cognitius.
- Estudi de neuroimatge (TC o RM cranial)
- Descartar causes que contraindiquin la realització de la punció lumbar

Així mateix, caldria explicar els riscos i beneficis de la PL al pacient i/o familiar i obtenir-ne el consentiment informat. Un cop avaluats tots aquests aspectes, considerem indicada la determinació de biomarcadors de MA en LCR en els supòsits definits en els següents apartats.

Recomanació 2: Determinació de biomarcadors de MA en el LCR**2.1 Demència d'inici primerenc**

Els biomarcadors de LCR poden tenir una utilitat en l'avaluació de subjectes amb deteriorament cognitiu/demència d'inici primerenc (inici dels símptomes abans dels 65 anys). En aquests casos, en general, el diagnòstic té unes implicacions personals, familiars, legals, laborals i socials majors que en casos d'inici tardà (inici igual o després dels 65 anys). Els biomarcadors de LCR poden ser útils per augmentar el grau de certesa de MA o bé per excloure-la en aquells casos en que persisteixi la incertesa un cop realitzades les proves esmentades prèviament. Es recomana plantejar l'estudi de biomarcadors de MA en LCR en tots aquells casos en què l'avaluació prèvia no sigui suficient per fer el diagnòstic amb prou certesa.

2.2 Deteriorament cognitiu lleu (DCL)

Els biomarcadors de MA en LCR poden ser útils en l'avaluació de pacients amb DCL, encara que s'ha de restringir a un subgrup d'ells, tenint en compte la freqüència d'aquesta entitat clínica. La presència de DCL amnèsic, amb afectació de memòria episòdica definida amb tests adequats, constitueix sovint la fase prodròmica de la MA. En aquest grup de pacients, es poden sol·licitar diferents exploracions per tal d'incrementar el grau de certesa que la clínica sigui deguda a una MA. Entre aquestes, es poden considerar la RM cranial per demostrar atròfia hipocampal, la PET de ¹⁸Fluorodesoxiglucosa per detecció d'hipometabolisme temporoparietal, la PET d'amiloide per objectivar la presència d'amiloïdosi cerebral o l'estudi de biomarcadors de MA en LCR. La decisió de quina d'aquestes exploracions pot ser de més utilitat en cada cas individual serà decisió de l'expert en trastorns cognitius i de la conducta en funció de les característiques clíniques del pacient i de la disponibilitat de les diferents tècniques a cada centre. Com a norma general, aquestes guies recomanen que l'estudi de biomarcadors de MA en LCR, en mesurar tant marcadors d'amiloïdosi com de neurodegeneració i tenint en compte l'alt valor predictiu negatiu de progressió a demència tipus Alzheimer, seria d'ajuda en tots aquells pacients sense contraindicació per la punció lumbar menors de 80 anys. La realització per sobre dels 80 anys pot ser de menys utilitat atesa la major proporció d'individus a partir d'aquesta edat amb patologia Alzheimer sense deteriorament cognitiu (Morris et al 2010).

Per tot això, la recomanació d'aquestes guies seria restringir l'ús a pacients amb DCL de <80 anys en els quals l'avaluació prèvia no hagi pogut excloure o confirmar amb prou certesa la MA.

2.3 Formes atípiques

L'ús de biomarcadores de MA en LCR pot augmentar el grau de certesa diagnòstica en pacients amb quadres d'afàsia progressiva primària o alteracions conductuals significatives, que dificulten el diagnòstic diferencial amb la degeneració lobar frontotemporal, i en casos d'atròfia cortical posterior en què hi ha sospita que siguin causats per la MA i les proves realitzades no siguin concloents.

Per tot això, la recomanació d'aquestes guies seria l'ús de biomarcadors de MA en LCR en formes atípiques que generen una incertesa diagnòstica després de la realització de proves específiques per cada presentació clínica.

2.4 Malaltia d'Alzheimer possible

En casos de diagnòstic de MA possible (per curs atípic o etiologia mixta; McKhann et al., 2011) en menors de 80 anys, i sempre després d'una exploració exhaustiva per professional expert i tenint en compte la possibilitat que pugui coexistir una altra patologia que pugui justificar part de la simptomatologia, pot estar indicada la determinació de biomarcadors de MA en LCR sempre que el resultat de l'estudi canviï el maneig terapèutic i pronòstic del pacient.

Recomanació 3: Usos inapropiats.

No està recomanat l'ús clínic dels biomarcadors de LCR en els següents casos:

- Per tal de determinar la fase de la malaltia
- Pacients amb queixes subjectives de memòria o sense dèficit cognitiu objectiu (fora de l'àmbit de projectes d'investigació biomèdica)
- Individus sense símptomes (habitualment amb història familiar de MA, ser portador de ApoE4 o preocupats per patir la malaltia)
- Indicacions no mèdiques (per exemple, per raons laborals, legals o financeres)

Conclusions

En conclusió, l'estudi de biomarcadors de MA en LCR pot tenir una utilitat en l'avaluació de subjectes amb deteriorament cognitiu/demència d'inici primerenc, en casos amb DCL amnèsic de <80 anys en què amb l'avaluació prèvia no s'hagi pogut excloure o confirmar amb prou certesa la MA, en pacients amb presentacions atípiques, així com en alguns casos de MA possible.

L'harmonització dels protocols internacionals de l'estudi de biomarcadors de MA en LCR, els nous assajos automatitzats, l'experiència adquirida en l'última dècada i l'evidència de la seva utilitat en el diagnòstic de MA, justifiquen plenament el reconeixement d'aquesta prova dintre de les exploracions finançades pel nostre sistema sanitari.

Bibliografia:

1. Alcolea D, Martínez-Lage P, Izagirre A, Clerigué M, Carmona-Iragui M, Alvarez RM, Fortea J, Balasa M, Morenas-Rodríguez E, Lladó A, Grau O, Blennow K, Lleó A, Molinuevo JL. Feasibility of lumbar puncture in the study of cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: a multicenter study in Spain. *J Alzheimers Dis.* 2014;39(4):719-26.
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association.* 2011;7:270-9.
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014 Jun;13(6):614-29
4. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Carrillo MC, Collins S, Chalbot S, Cutler N, Dufour-Rainfray D, Fagan AM, Heegaard NH, Robin Hsiung GY, Hyman B, Iqbal K, Lachno DR, Lleó A, Lewczuk P, Molinuevo JL, Parchi P, Regeniter A, Rissman R, Rosenmann H, Sancesario G, Schröder J, Shaw LM, Teunissen

- CE, Trojanowski JQ, Vanderstichele H, Vandijck M, Verbeek MM, Zetterberg H, Blennow K, Käser SA; Alzheimer's Association QC Program Work Group. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. *Alzheimers Dement.* 2013;9(3):251-61.
5. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. 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.
 6. Monserrate AE, Ryman DC, Ma S, Xiong C, Noble JM, Ringman JM, Morris JC, Danek A, Müller-Sarnowski F, Clifford DB, McDade EM, Brooks WS, Darby DG, Masters CL, Weston PS, Farlow MR, Graff-Radford NR, Salloway SP, Fagan AM, Oliver A, Bateman RJ; for the Dominantly Inherited Alzheimer Network Factors Associated With the Onset and Persistence of Post-Lumbar Puncture Headache. *JAMA Neurol.* 2015 Jan 26. [Epub ahead of print]
 7. Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, Engelborghs S, Lewczuk P, Perret-Liaudet A, Teunissen CE, Parnetti L. 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 Nov;10(6):808-17.
 8. Morris JC, Roe CM, Xiong C, Fagan AM, Goate AM, Holtzman DM, Mintun MA. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol.* 2010 Jan;67(1):122-31.
 9. Vanderstichele H, Bibl M, Engelborghs S, Le Bastard N, Lewczuk P, Molinuevo JL, Parnetti L, Perret-Liaudet A, Shaw LM, Teunissen C, Wouters D, Blennow K. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's diseasediagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement.* 2012 Jan;8(1):65-73.