

REGIONE DEL VENETO



ULSS3
SERENISSIMA

CLASSIFICAZIONE DELLE DEMENZE E DIAGNOSI LIQUORALE

Noale

5 Ottobre 2019

Dott.ssa Gallo Livia

UOC Neurologia, Ospedale
dell'Angelo, Mestre

Definizione DEMENZA

- **Sindrome clinica** caratterizzata dal deterioramento della memoria e delle altre funzioni cognitive rispetto al livello di sviluppo cognitivo precedentemente raggiunto dal paziente
- **Il deterioramento è documentato da una storia clinica di riduzione di performance e da anomalie evidenziate dall'esame neurologico e dai test neuropsicologici (*McKhann et al., 1984*)**

Classificazione eziologica delle demenze

DEMENZE PRIMARIE O DEGENERATIVE

A - Demenze corticali

1. Demenza di Alzheimer
2. Demenza fronto-temporale

B - Demenze sottocorticali

1. A corpi di Lewy
2. Parkinson-demenza
3. Corea di Huntington
4. Paralisi sopranucleare progressiva
5. Degenerazione cortico-basale

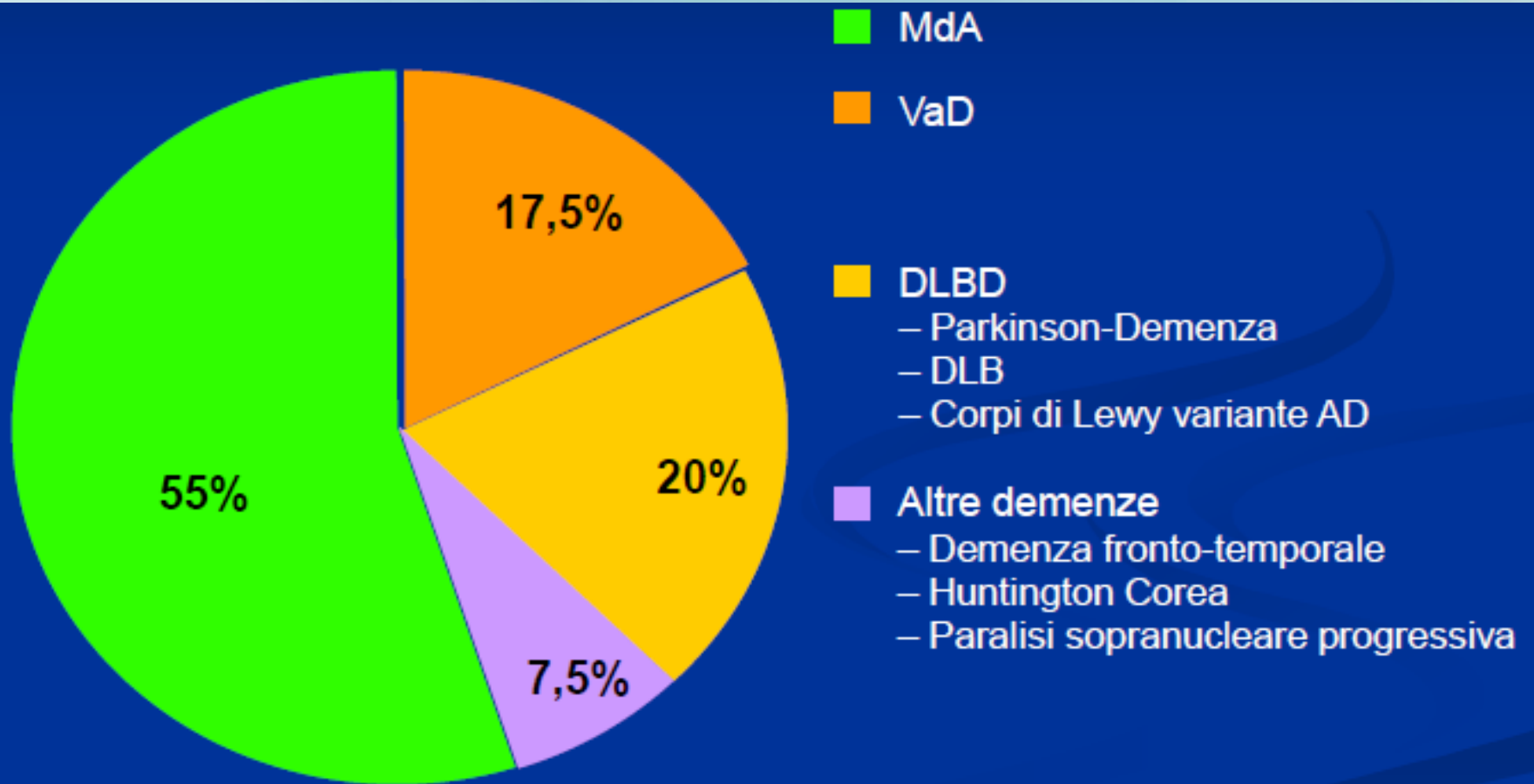


Classificazione eziologica delle demenze

DEMENZE SECONDARIE (POTENZIALMENTE REVERSIBILI)

1. **Demenza vascolare**
2. **Idrocefalo normoteso**
3. **Disturbi endocrini metabolici** (ipo e ipertiroidismo, ipo e iperparatiroidismo, insuff. renale cronica, ipoglicemia, disidratazione, etc.)
4. **Malattie metaboliche ereditarie**
5. **Malattie infettive e infiammatorie del SNC** (meningiti, sclerosi multipla, AIDS dementia complex, malattia di Creutzfeld-Jacob, etc.)
6. **Stati carenziali** (carenza di tiamina e/o cobalamina e folati, malnutrizione generale)
7. **Sostanze tossiche** (alcool, metalli pesanti, farmaci, composti organici)
8. **Processi espansivi** (neoplasie, ematomi o ascessi cerebrali)
9. **Miscellanea** (traumi cranici, sindromi paraneoplastiche, cardiovascolari, respiratorie)

Tipi demenza

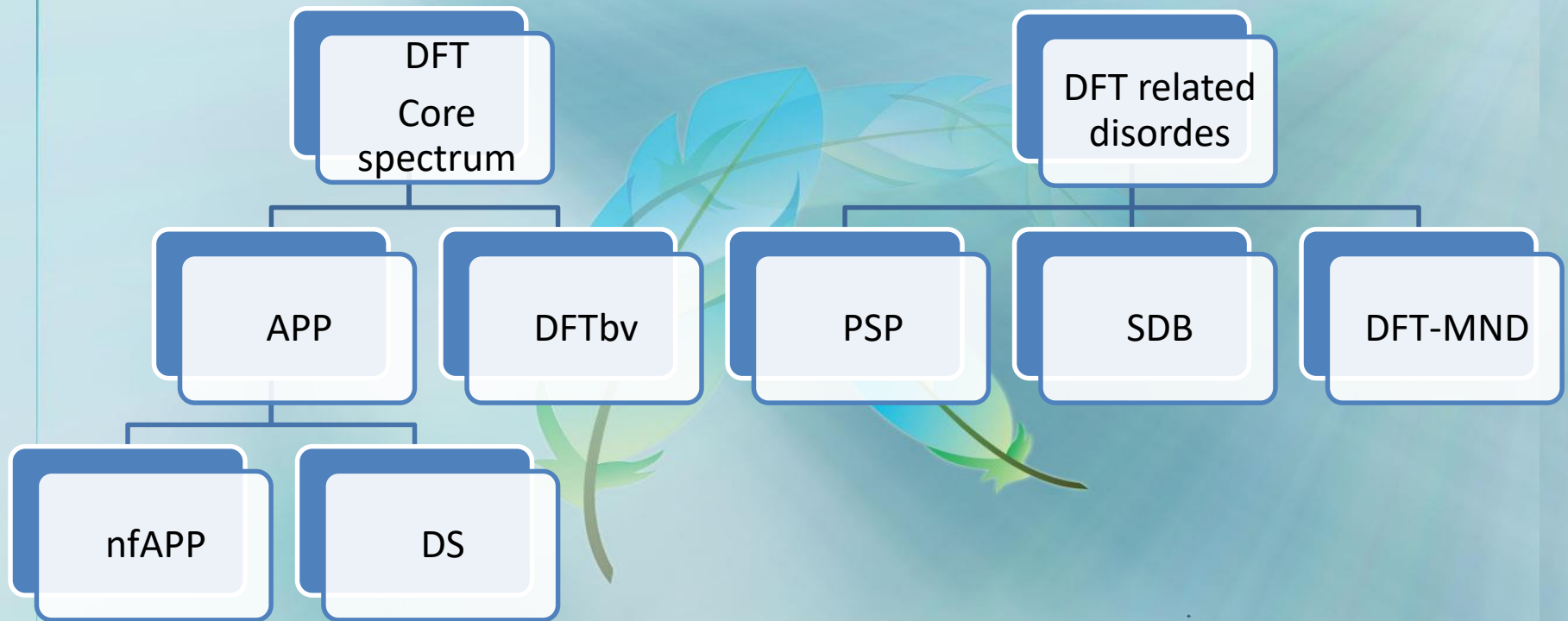


Gersing et al, 1998; Cras, 1998

DEMENZA FRONTO-TEMPORALE

- Frontotemporal dementia (FTD) has undergone numerous changes in nomenclature and categorization schemes since it was first described by Pick in 1892.
- Presently, FTD encompasses clinical disorders that include *changes in behavior, language, executive control, and motor symptoms*.
- The term is used to characterize the *core FTD spectrum disorders*: behavioral variant FTD (*bvFTD*), nonfluent/agrammatic variant primary progressive aphasia (*nfvPPA*), and semantic variant PPA (*svPPA*).
- *Related FTD disorders* include frontotemporal dementia with motor neuron disease (*FTD-MND*), progressive supranuclear palsy syndrome (*PSP-S*), and corticobasal syndrome (*CBS*).

DFT



FTLD

- The term *frontotemporal lobar degeneration* (FTLD) is used for pathologic conditions that cause degeneration of frontal and temporal lobes.
- FTD is a heterogeneous disorder with distinct *clinical phenotypes associated with multiple neuropathologic substrates*.
- The most common neuropathologic substrates of FTLD are *FTLD-tau, FTLD-TDP, and FTLD-FUS*.
- The 3 genes most commonly associated with FTD are *C9ORF72, MAPT, and GRN*.

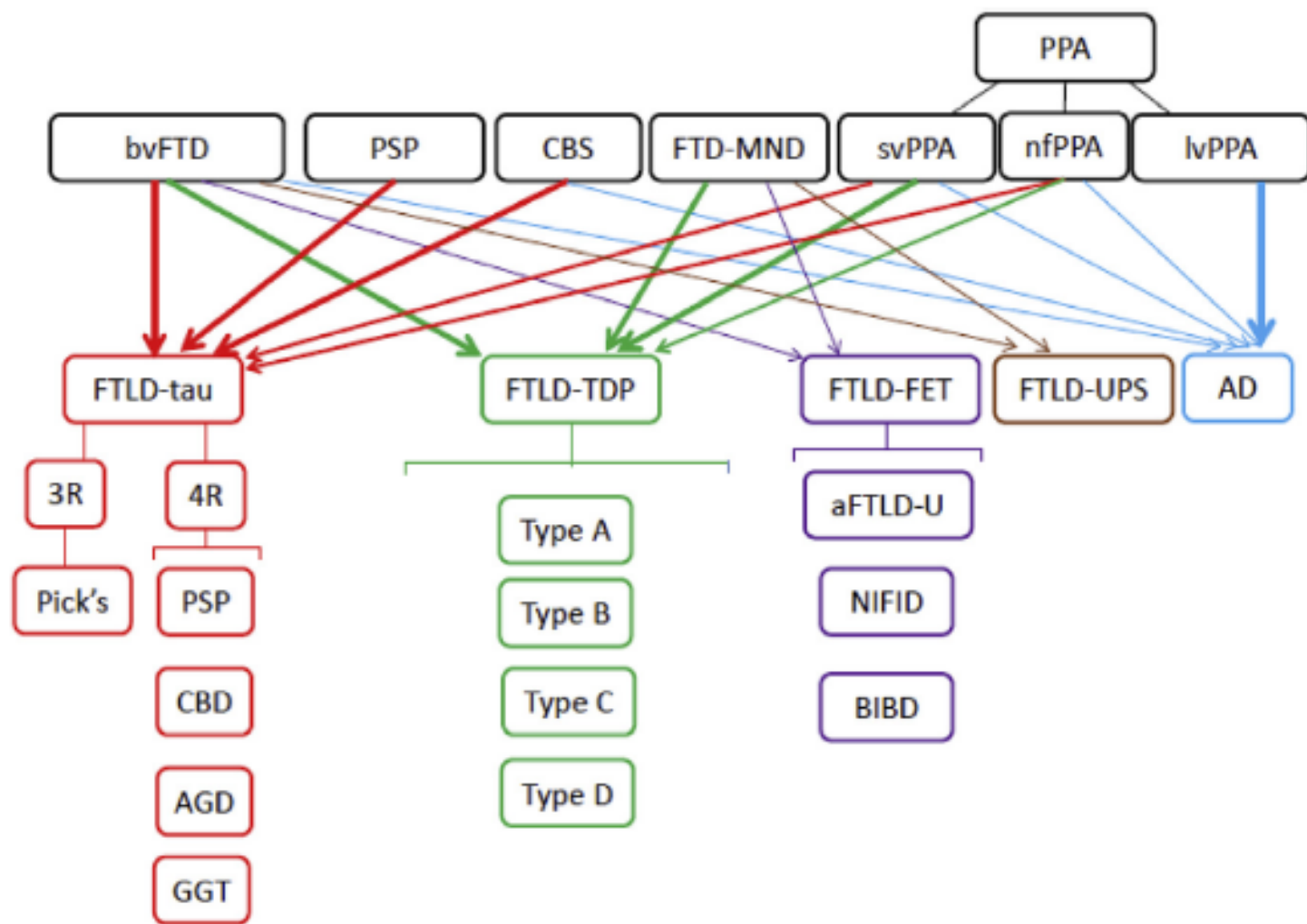
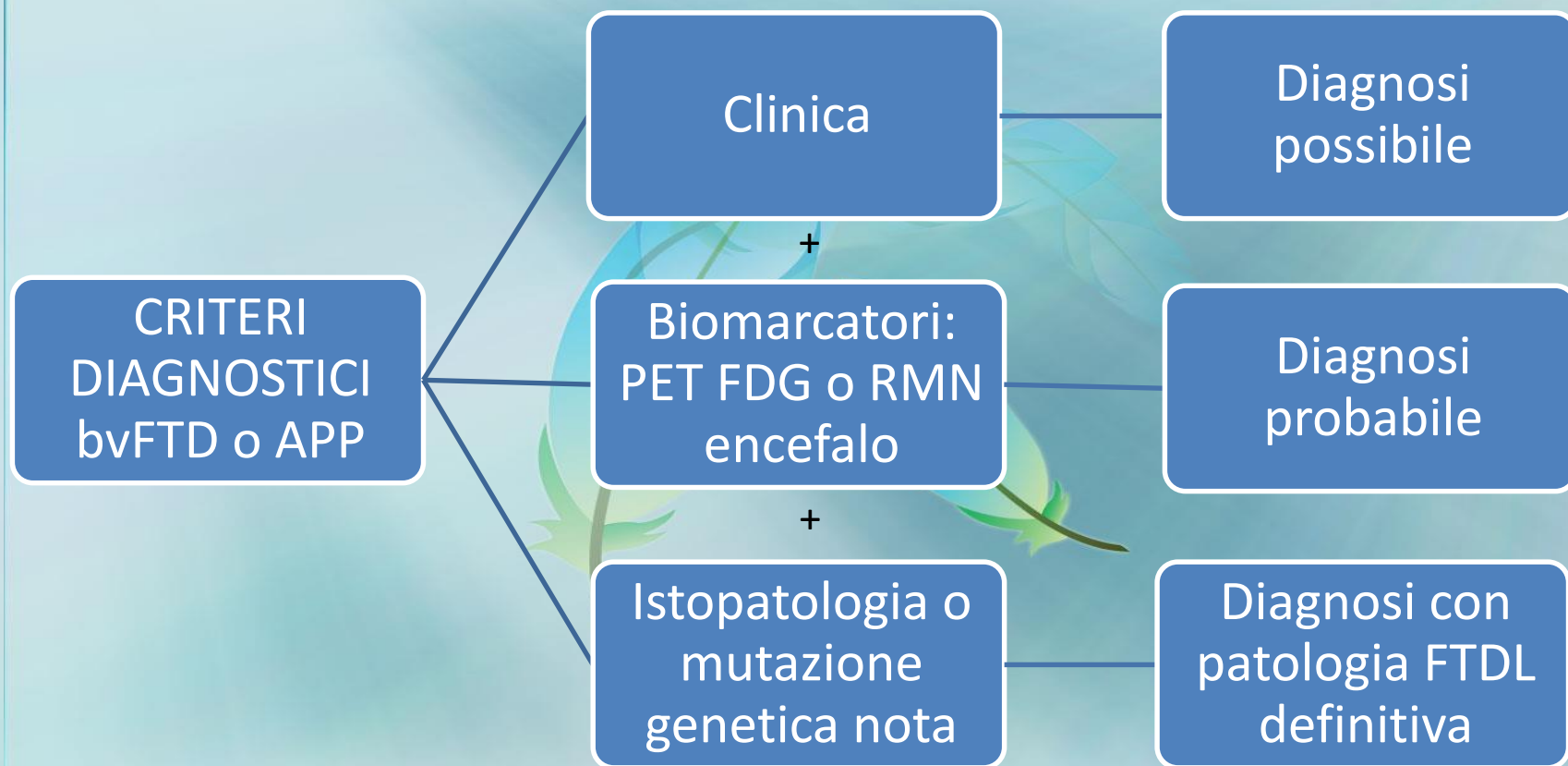


Fig. 6. Clinical and pathologic correlations in FTD spectrum disorders. This figure summarizes the overlap of FTD spectrum disorders (bvFTD, PSP, CBS, FTD-MND, svPPA, nfPPA) and their neuropathology (FTLD-tau, FTLD-TDP, FTLD-FET, FTLD-UPS) with a small portion of clinical syndromes being caused by AD abnormality. The clinical syndrome of lvPPA is highly correlated with AD abnormality.

Biomarkers DFT



DLB

VIEWS & REVIEWS

Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies

Fourth consensus report of the DLB Consortium

Table 1 Revised^{1,2} criteria for the clinical diagnosis of probable and possible dementia with Lewy bodies (DLB)

Essential for a diagnosis of DLB is dementia, defined as a progressive cognitive decline of sufficient magnitude to interfere with normal social or occupational functions, or with usual daily activities. Prominent or persistent memory impairment may not necessarily occur in the early stages but is usually evident with progression. Deficits on tests of attention, executive function, and visuoperceptual ability may be especially prominent and occur early.

CRITERI DIAGNOSTICI DLB

Core clinical features

Supportive clinical features

Indicative biomarkers

Supportive biomarkers

- Fluttuazioni cognitive

- Ipersensibilità all'ucina
- Allucinazioni visive

- Disturbi del sonno REM

- Uno o più sintomi

- Ridotta uptake DAT

- Gangli basali ipermetabolici a SPECT o PET

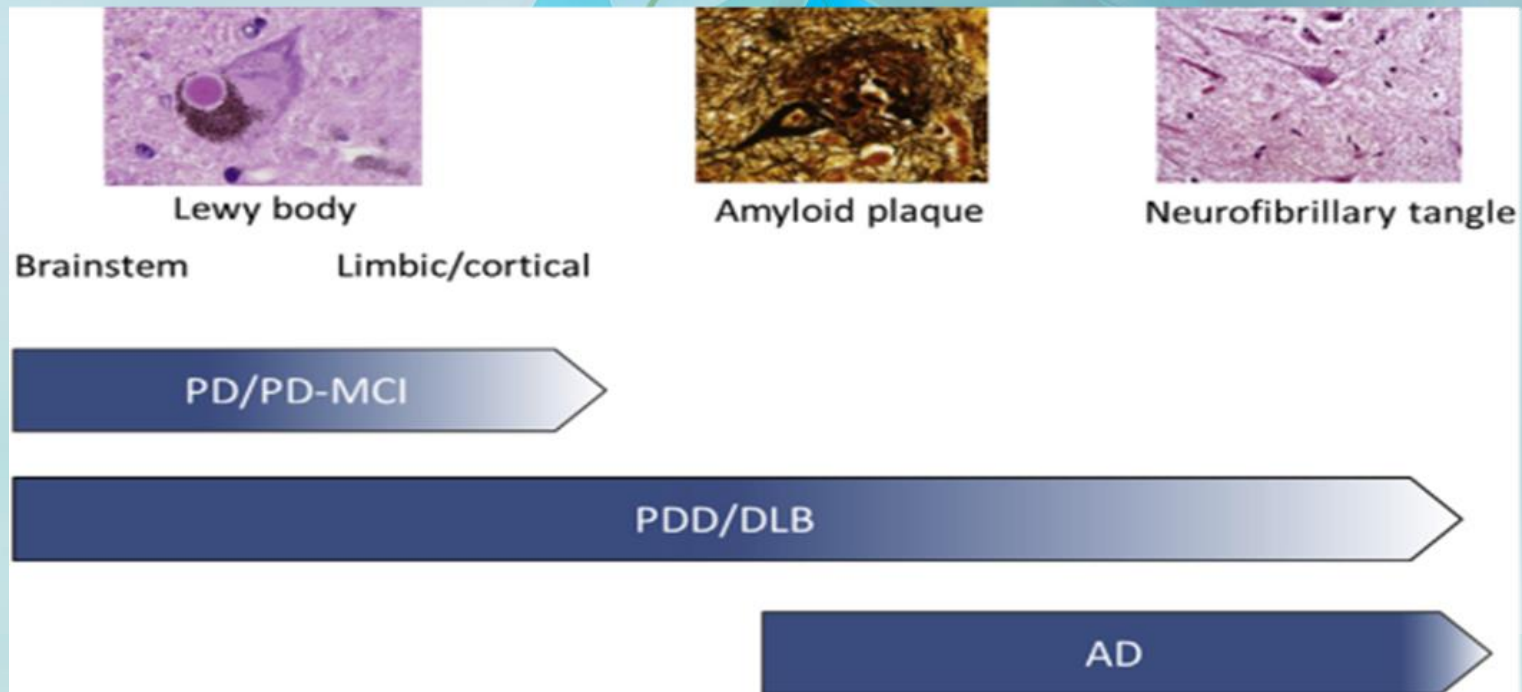
- Ipocaptazione alla scintigrafia temporomediale in FDG/RMN a MIBG

- FDG-PET: ipocaptazione occipitale, cingulate island sign

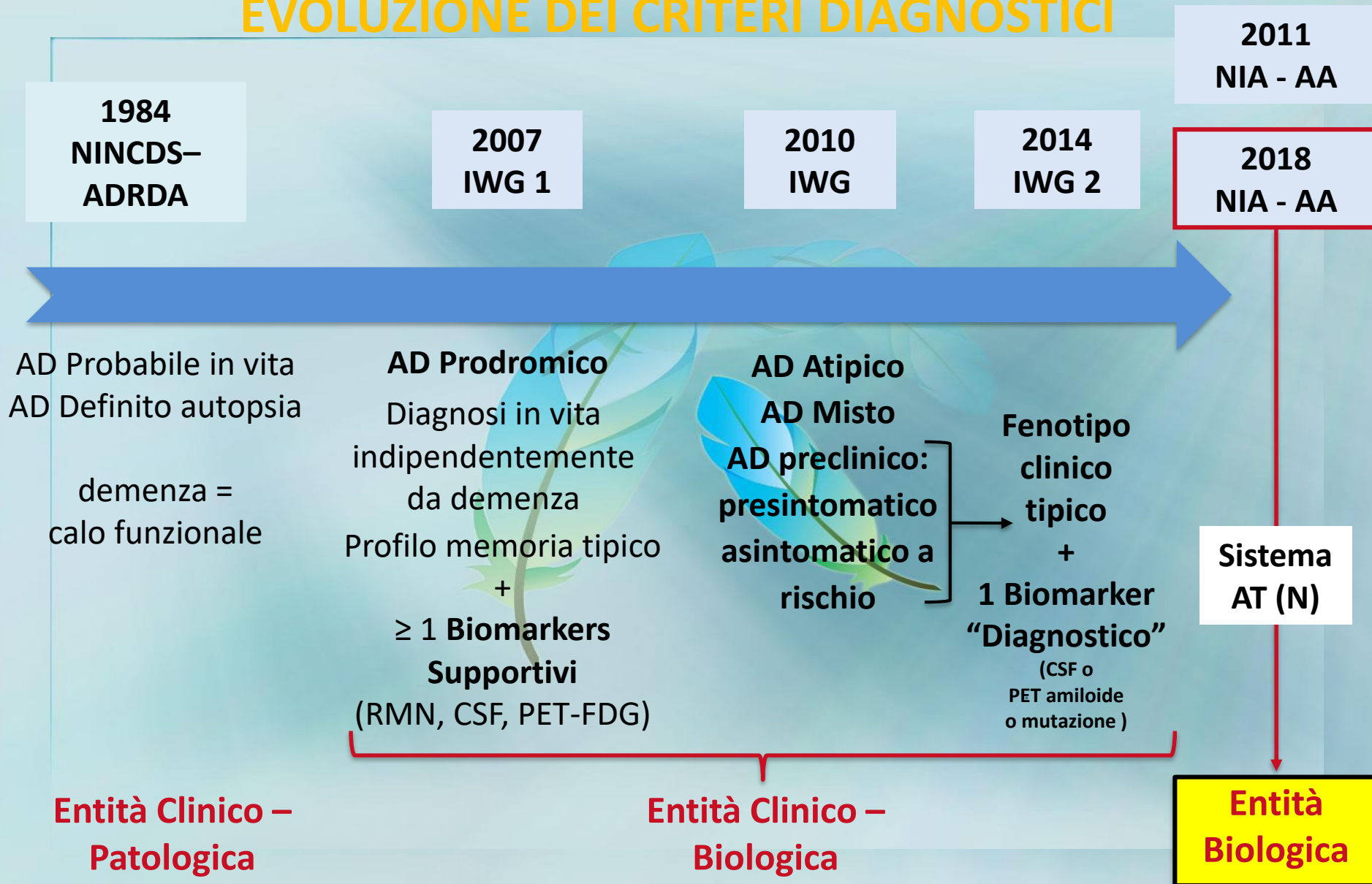
- EEG: attività

PDD e DLB: SINUCLEINOPATIE

- **Criterio diagnostico temporale distingue PDD da DLB:** a seconda che la demenza compaia entro o dopo un anno dall'esordio dei disturbi motori
- In realtà vi è spesso un **continuum clinico e neuropatologico**
- Declino cognitivo correla con la diffusione a livello corticale e limbico dei corpi di Lewy, ma anche con la presenza di placche amiloide e neurofibrillari tangles (classici marcatori di AD)->**continuum PDD-DLB-AD**



MALATTIA DI ALZHEIMER: EVOLUZIONE DEI CRITERI DIAGNOSTICI

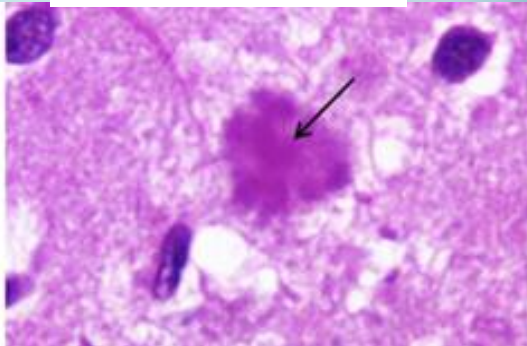


Biomarcatori Fisiopatologici

- Placche Senili = **A β Amiloide**
- Grovigli Neurofibrillari = **Proteina Tau**
- Perdita neuronale e sinaptica

**Alzheimer
Pathology**

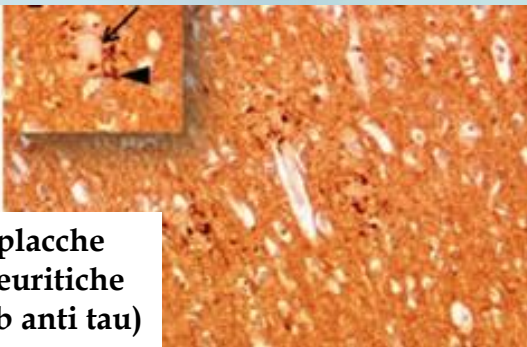
placche senili (E&E)



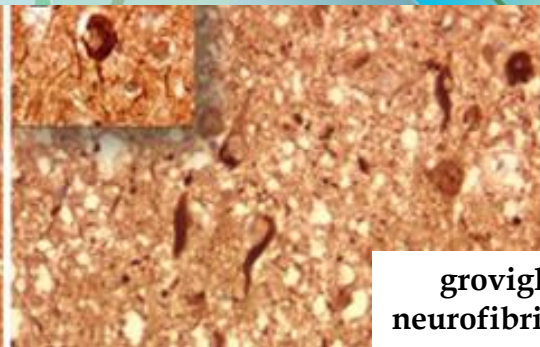
placche senili
(Ab anti-A β)



placche
neuritiche
(Ab anti tau)

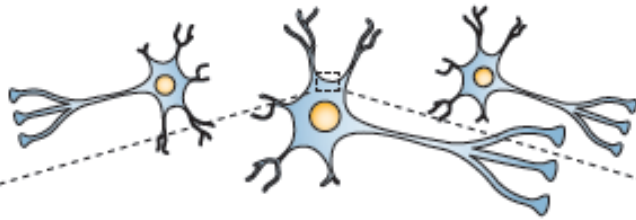


grovigli
neurofibrillari

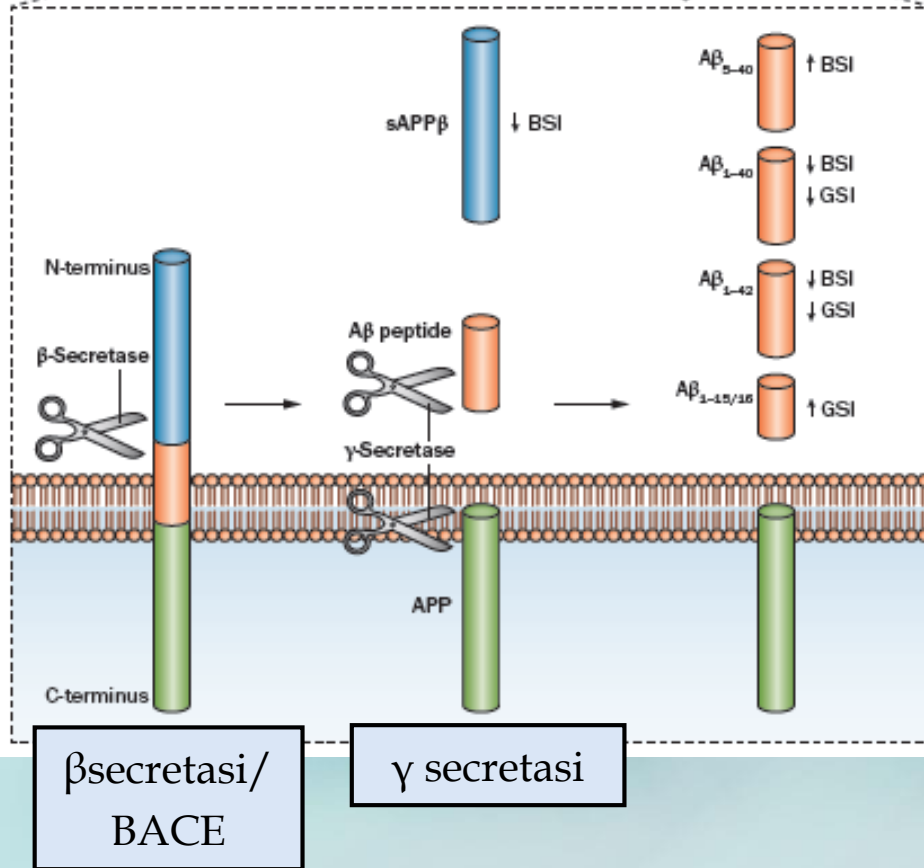


**CSF
Biomarkers**

A β Amiloide



A β_{42} C - terminale $\rightarrow$ + in placche senili
Tossicità degli **oligomeri** di A β



A β fibrillare

$\rightarrow$ sequestro nel parenchima

$\rightarrow$ **riduzione CSF A β_{42}**

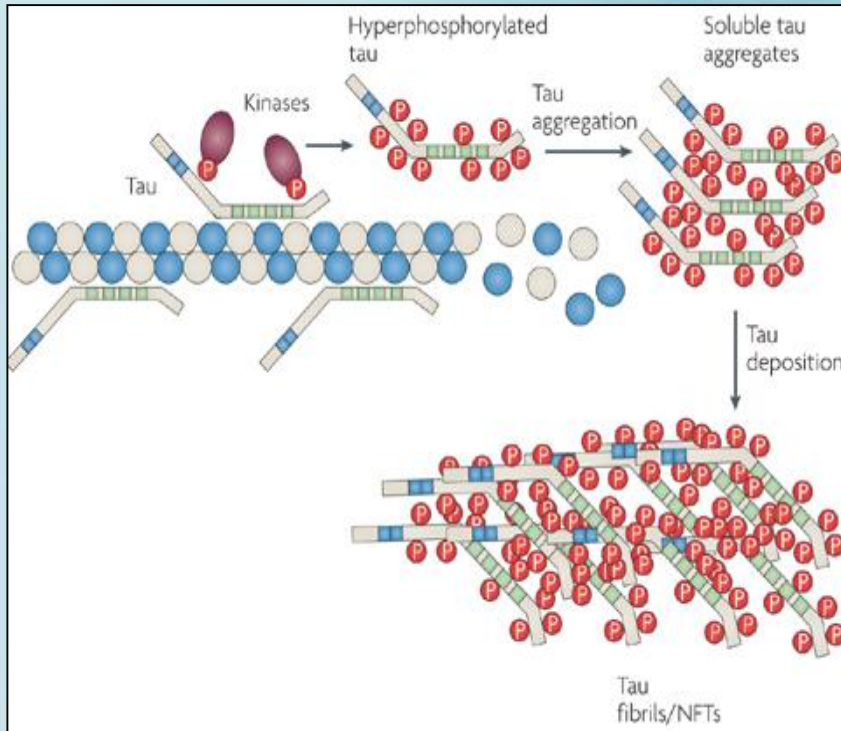
Riduzione precoce

Sensibilità **96.4%** per AD

Alta concordanza con PET Amiloide

AD genetico: mutazioni in APP e in PSEN1-2 (subunità catalitiche di γ secretasi)

Proteina Tau



$A\beta \rightarrow$ iperfosforilazione di Tau
 $\rightarrow$ ridotto legame ai microtubuli
 $\rightarrow$ da assone a soma/dendriti

Tau unfolded

= cambiamento conformazionale
(*random coil* $\rightarrow$ *beta shift*)

$\rightarrow$ **aggregazione Tau**

= inclusioni filamentose intracellulari

$\rightarrow$ **sintesi di nuova Tau**

aumento CSF T-Tau (totale) e P-Tau (fosforilata in 181 e 123)

- Carico di Grovigli Neurofibrillari $\rightarrow$ **P-Tau specifica x AD**
- Deragliamenti del citoscheletro, danno cellulare e morte neuronale $\rightarrow$ **Tau totale**
ma: + T-Tau (normale P-Tau!) in traumi cerebrali, CJD, crisi epilettiche, stroke...

Alzheimer's Disease

CSF Signature

$A\beta_{42}$	↓
P - Tau	↑
T - Tau	↑

marcatori
anatomopatologici
in vivo

grado di danno
neuronal

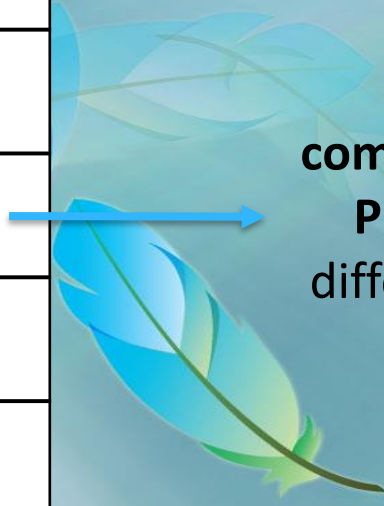
Ruolo **COMBINAZIONE** dei 3 marcatori
(solo riduzione di $A\beta_{42}$ non è sufficiente)

Sensibilità: 90-95%
Specificità: circa 90%

Evidenza da 3 grandi studi multicentrici

Biomarkers CSF in DD: vs FTLD

AD		FTLD
↓	Aβ42	= ↑
↑	P -Tau	↓
↑	T-Tau	↓
↓	Aβ42/ P-Tau	↑



combinazione Aβ42 e
P Tau 181 meglio
differenzia AD vs FTD

Biomarkers CSF in DD: vs DLB

in DLB/PDD = **lieve riduzione CSF di A β 42**

→ riduzione correla con declino cognitivo

α Sinucleina

in PD riduzione di livelli CSF α Syn

- DD con parkinsonismi
- marcatore prognostico? (accumulo/diffusione di α Syn nel tempo)

AD		Sinucleinopatie
= ↑	α Syn	↓

Biomarkers CSF in DD: vs NPH

AD		NPH
↓	A β 42	↓
↑	P -Tau	↓
↑	T-Tau	↓

tutti i frammenti di A β sono **ridotti in NPH**

non legati a deposito di A β ma per **alterata clearance**

→ compromesso flusso tra liquido interstiziale e CSF

→ meno clearance dei frammenti di APP

- dopo shunt i livelli di tutte le proteine liquorali aumentano

→ i biomarcatori di amiloidopatia **non** sono utili per DD tra NPH e NPH+AD

Biomarcatori (IWG 2 - 2014)

Diagnostic marker

- Pathophysiological marker
- Reflects in-vivo pathology
- Is present at all stages of the disease
- Observable even in the asymptomatic state
- Might not be correlated with clinical severity
- Indicated for inclusion in protocols of clinical trials

Progression marker

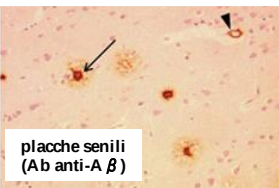
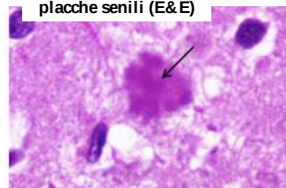
- Topographical or downstream marker
- Poor disease specificity
- Indicates clinical severity (staging marker)
- Might not be present in early stages
- Quantifies time to disease milestones
- Indicated for disease progression

Biomarcatori Fisiopatologici

- Placche Senili = **A β Amiloide**
- Grovigli Neurofibrillari = **Proteina Tau**
- Perdita neuronale e sinaptica

**Alzheimer
Pathology**

placche senili (E&E)



placche senili
(Ab anti-A β)



placche
neuritiche
(Ab anti tau)

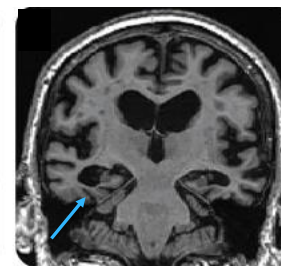
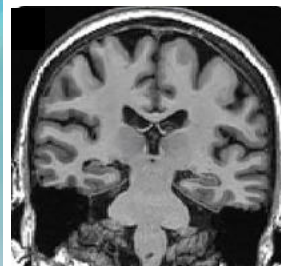


grovigli
neurofibrillari

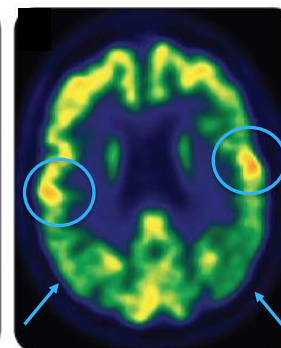
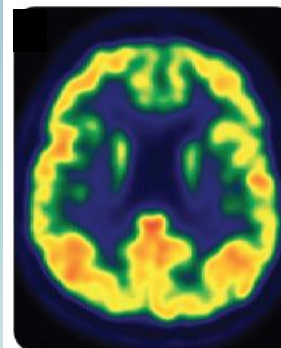
**CSF
Biomarkers**

**Amyloid e
Tau PET**

Biomarcatori Topografici



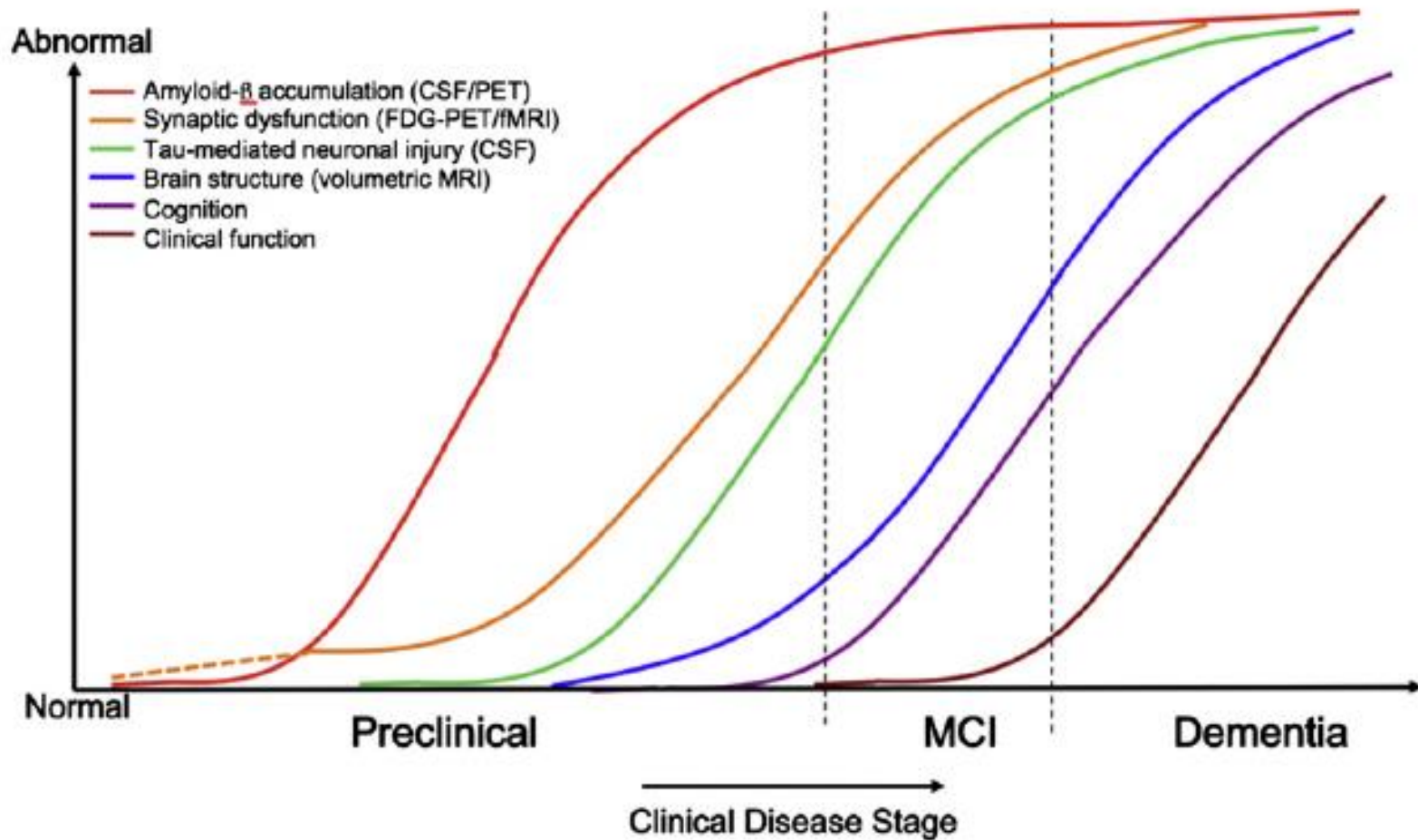
Atrofia temporale
mesiale
in MRI



FDG - PET
Ipometabolismo
temporale mesiale e
corticale parieto temporale
(con risparmio della
corteccia sensitivo motoria
e corteccia visiva primaria)

Biomarkers

Evoluzione temporale



AD preclinico

Asintomatico a rischio: assenza di sintomi clinici, ma positività dei biomarcatori fisiopatologici



Presintomatico: assenza di sintomi clinici ma presenza di mutazione autosomica dominante per AD

IWG 2014

Panel 1: IWG-2 criteria for typical AD (A plus B at any stage)

A Specific clinical phenotype

- Presence of an early and significant episodic memory impairment (isolated or associated with other cognitive or behavioural changes that are suggestive of a mild cognitive impairment or of a dementia syndrome) that includes the following features:
 - Gradual and progressive change in memory function reported by patient or informant over more than 6 months
 - Objective evidence of an amnesic syndrome of the hippocampal type,* based on significantly impaired performance on an episodic memory test with established specificity for AD, such as cued recall with control of encoding test

B In-vivo evidence of Alzheimer's pathology (one of the following)

- Decreased $A\beta_{1-42}$ together with increased T-tau or P-tau in CSF
- Increased tracer retention on amyloid PET
- AD autosomal dominant mutation present (in PSEN1, PSEN2, or APP)

AD
Entità
Clinico Biologica

v. logopenica
v. posteriore
v. frontale

+ Parkinsonismo
+ vascolare

AD
Atipico

AD
Misto

AD
Clinico

Sindrome amnesica
di tipo ippocampale
con FCSRT

AD
Pathology

Placche Senili
Grovigli NF

il processo patologico può essere
asintomatico in vita
30% anziani normali sono
"amiloide positivi"

NIA- AA 2018

approach where the neuropathologic changes detected by biomarkers define the disease.

Defining AD by biomarkers indicative of neuropathologic change independent from clinical symptoms represents a profound shift in thinking. For many years, AD was conceived as a



↓ CSF A β_{42}
↓ CSF A $\beta_{42} / A \beta_{40}$
PET Amiloide +

↑ CSF P -Tau
PET Tau +

↑ CSF T -Tau
FDG PET ipometabolismo
MRI atrofia

A +/-

T +/-

(N +/-)



A+ e T+ = AD in vivo

CONCLUSIONI

- La classificazione, anche eziologica, delle demenze è un'inevitabile semplificazione
- L'utilità dei biomarcatori nel migliorare l'accuratezza diagnostica è ormai riconosciuta in tutti i criteri diagnostici
- Solo per la Malattia di Alzheimer esistono dei marcatori fisiopatologici (CSF e amy-PET) disponibili in vivo, anche per i casi non geneticamente determinati