

Marcadores de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

Mirian Rosón González

Biomarcador. Definición

- Característica **biológica** de actividad normal o patológica que puede emplearse para diagnosticar presencia, riesgo, gravedad o progresión de una enfermedad.
- Aumentan sensibilidad del diagnóstico clínico y mejoran aproximación a patología molecular subyacente.
- Ninguno con precisión del 100%

Tipos de biomarcadores en Alzheimer

Topográficos (neurodegeneración)

RM cerebral: atrofia temporal medial, hipocampo, corteza entorrinal y corteza posterior. Poco sensible en >85 años.

PET-18FDG: hipometabolismo cingular posterior (más precoz) y temporoparietal posterior. Asimétrica/unilateral.

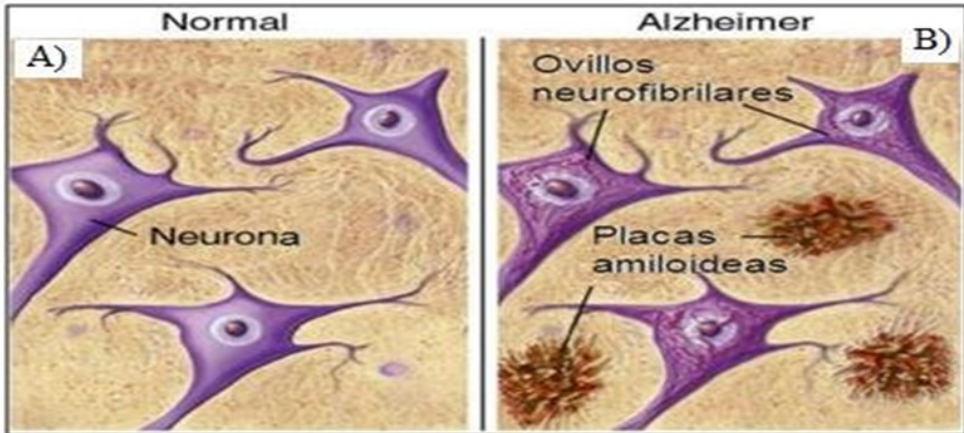
Valorar riesgo de progresión de DCL a EA y diagnóstico diferencial.

Patofisiológicos

PET-amiloide: carga amiloide A β fibrilar cerebral. Si positivo: carga moderada/alta placas seniles neuríticas. Alto valor predictivo negativo. 35% en >65a sanos, no suficiente.

PET-Tau

LCR: A β 1-42, tau total (T-tau) y tau fosforilada (P-tau).

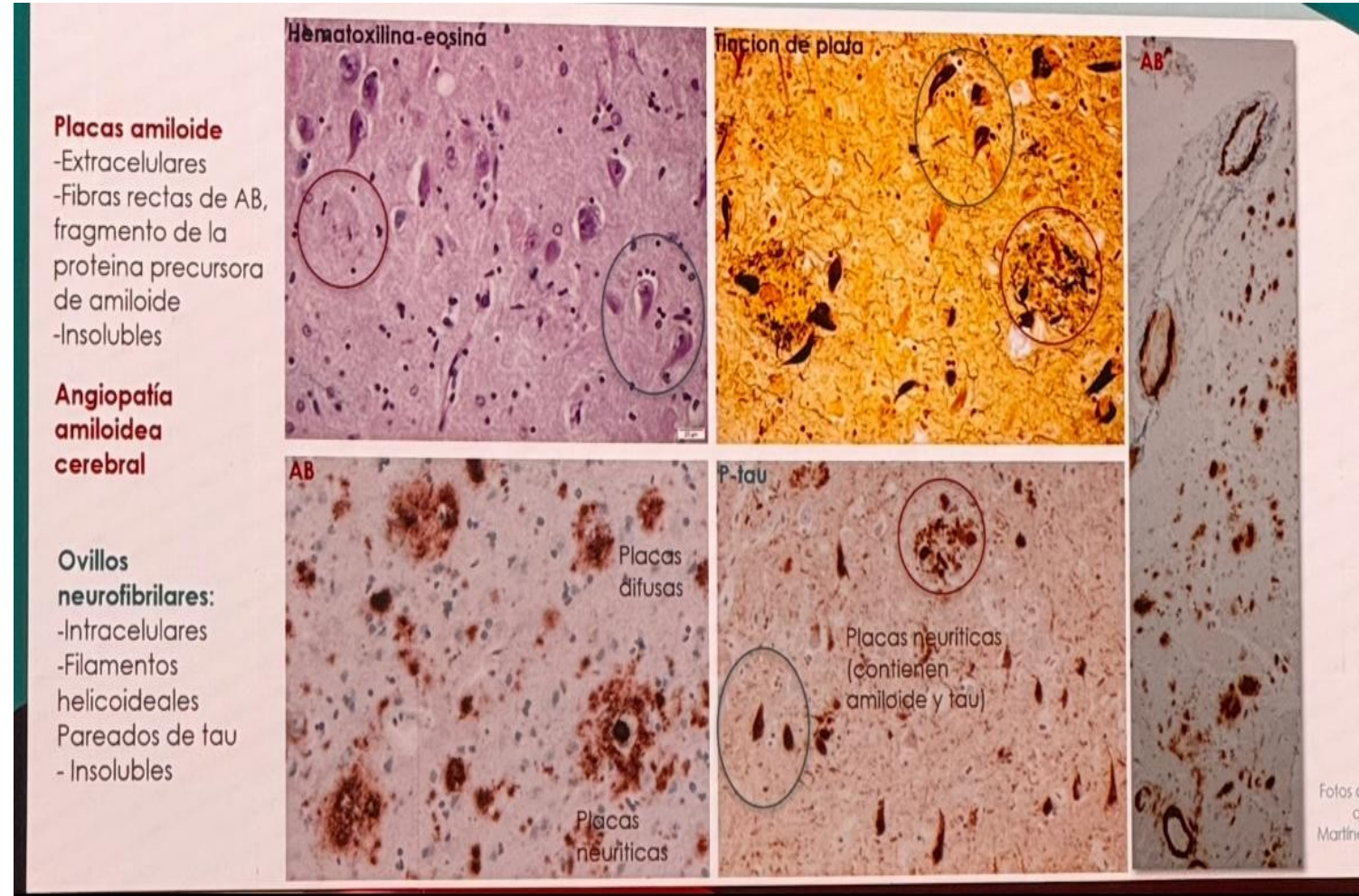


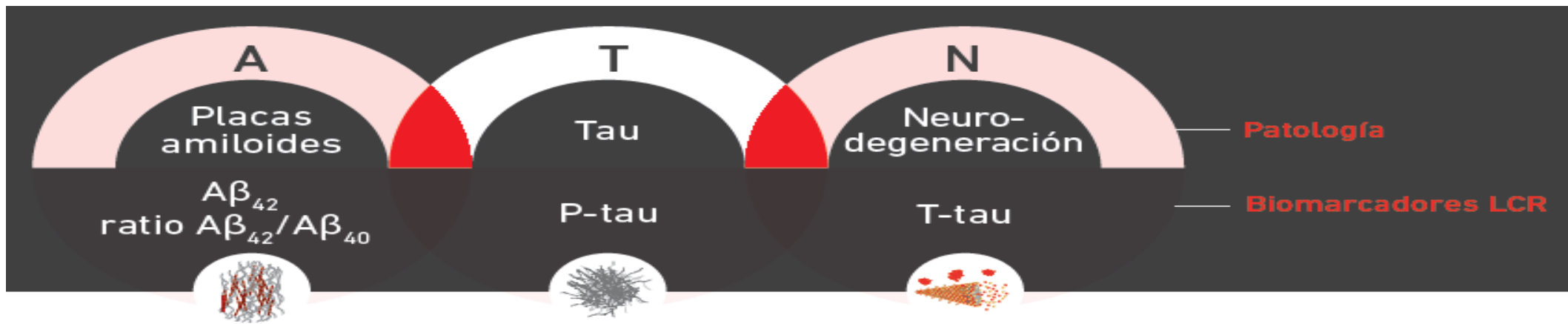
AMILOIDE

APP → fragmentación por secretasas → $A\beta_{1-42}$ tóxica → depósito difuso cerebral y placas de amiloide (hidrofóbico) → **disminución de eliminación en LCR**

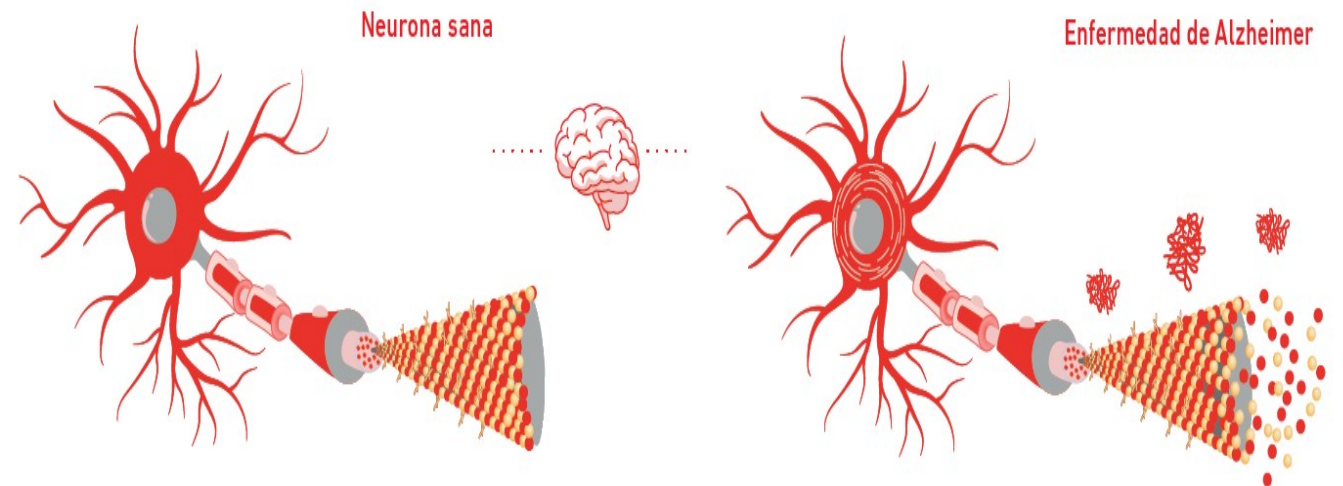
TAU

Hiperfosforilación → disrupción de microtúbulos → pérdida de conectividad neuronal y acúmulo en marañas en neuritas y pericarion → **aumentado en LCR** (marcador neurodegeneración).





- **β -amiloide 1-42 ($A\beta$ 1-42):** **descendida** en EA. Depósito en placas seniles corticales. Amiloidosis
- **Tau total (T-tau) y tau fosforilada (P-tau):** **aumentadas en EA**, degeneración neurofibrilar cortical. Neurodegeneración.
- **Cociente $A\beta$ 1-42/ $A\beta$ 1-40** **descendida** en EA. Medida más precisa.



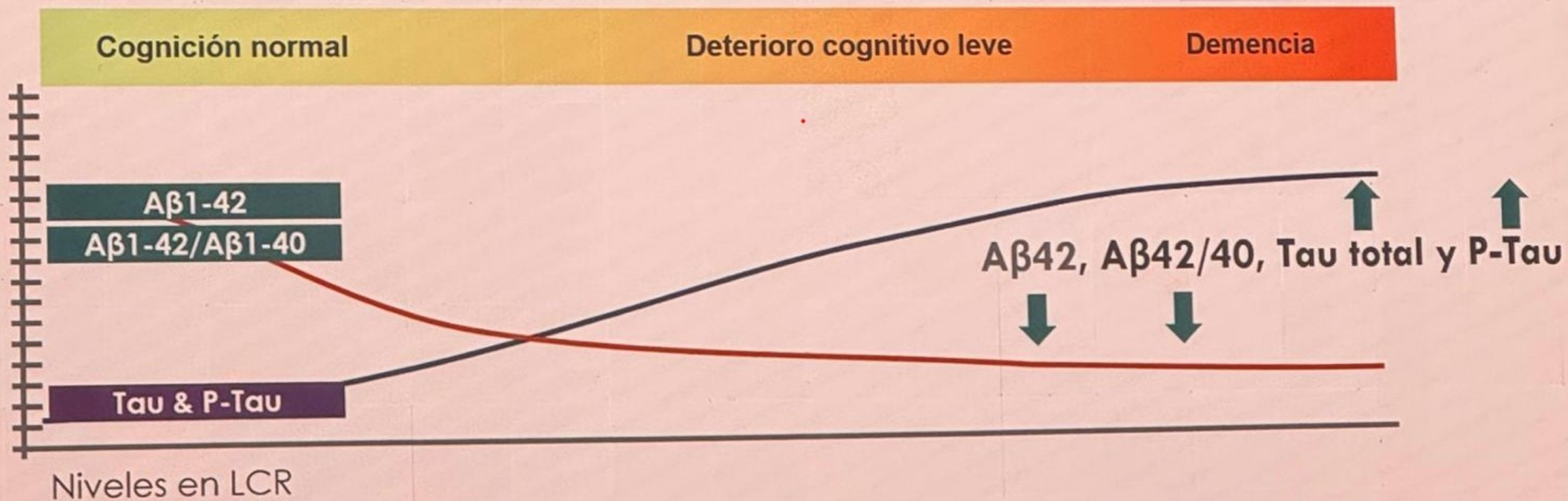
$A\beta 1-42$

$A\beta 1-40$

Tau Total

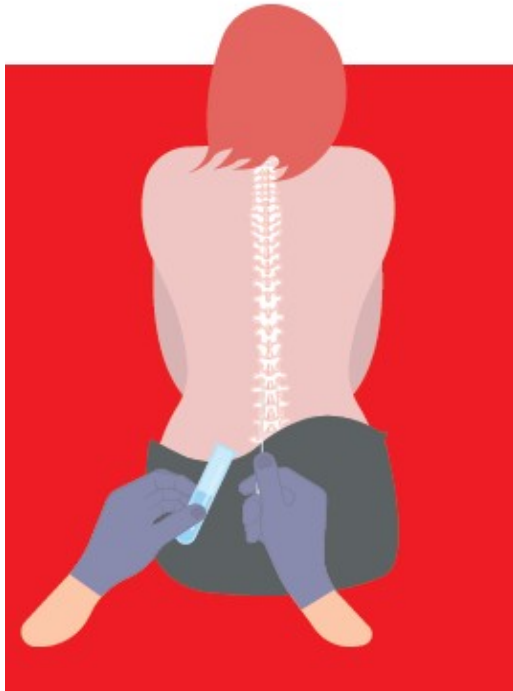
P-Tau

Pueden ser detectados en líquido cefalorraquídeo



LCR: líquido cefalorraquídeo

- Mismo tubo en todos los laboratorios
- PL atraumática (menos de 4 intentos)
- Aguja atraumática



Perfil bioquímico NO compatible con ALZHEIMER:

beta-amiloide 1-42 > 599
 beta-amiloide 1-42/ beta-amiloide 1-40 > 0,069

Tau total < 404
 Tau fosforilado < 56,5 2.

Perfil bioquímico compatible con ALZHEIMER:

beta-amiloide 1-42 < 599
 beta-amiloide 1-42/ beta-amiloide 1-40 < 0,069

Tau total > 404
 Tau fosforilado > 56,5 3.

Perfil bioquímico no concluyente. Probable amiloidosis / (Inicio cambio patológico EA?):

beta-amiloide 1-42 < 599
 beta-amiloide 1-42/ beta-amiloide 1-40 < 0,069
 Tau total < 404
 Tau fosforilado < 56,5 4.

Perfil bioquímico no sugestivo de EA.

Si Tau muy elevado (>1300) apoya Enfermedad de CJD.

Taupatías:

beta-amiloide 1-42 > 599
 beta-amiloide 1-42/ beta-amiloide 1-40 > 0,069
 Tau total > 404
 Tau fosforilado > 56,5

NEGATIVO

- Excluye prácticamente que el déficit cognitivo sea por E.Alzheimer
- No descarta otras enfermedades neurodegenerativas

INDETERMINADO

- 15%
- Tau elevada y amiloide normal o viceversa.
- Grupo heterogéneo: otras enfermedades neurodegenerativas

POSITIVO

- Diagnóstico de proceso fisiopatológico de Alzheimer
- Diagnóstico de E.Alzheimer prodrómica en DCL

Indicaciones marcadores en



Menores de 75 años en los siguientes supuestos:

- ✓ Deterioro cognitivo documentado de forma objetiva (**psicometría alterada**) y persistente.
- ✓ Si están en fase de **demencia** en el momento de la indicación el déficit cognitivo debe haber comenzado **antes de los 65 años**.
- ✓ Formas **atípicas** de Alzheimer (logopénica, posterior, frontal).

NO INDICADO



-
- Quejas subjetivas de memoria con **test neuropsicológicos normales**.
 - Asintomáticos (historia familiar).
 - Indicaciones no médicas (razones laborales, legales o financieras).
 - Comorbilidades importantes.
 - Evaluar la gravedad.

Bibliografía

1. K. Blennow & H. Zetterberg. Biomarkers For Alzheimer's Disease: Current Status And Prospects For The Future (Review). From The Clinical Neurochemistry Laboratory, Institute Of Neuroscience And Physiology, The Sahlgrenska Academy At University Of Gothenburg, Mölndal, Sweden. J Intern Med 2018; 284: 643-663.
2. Palmqvist S, Mattsson N, Hansson O; Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Cerebrospinal Fluid Analysis Detects Cerebral amyloid-Beta Accumulation Earlier Than Positron Emission Tomography. Brain 2016.
3. M. Altuna-Azkargorta y M. Mendioroz-Iriarte. Biomarcadores sanguíneos en la Enfermedad de Alzheimer. Neurología 2021; 36: 704-710.
3. M. Altuna-Azkargorta y M. Mendioroz-Iriarte. Biomarcadores sanguíneos en la Enfermedad de Alzheimer. Neurología 2021; 36: 704-710.
4. Guía Oficial de práctica clínica en Demencia de la Sociedad Española de Neurología. 2018.
5. Niemantsverdriet E, et al. Acta Neurol Belg. 2017;117:591-602.
6. Fame RM, Lehtinen MK. Dev Cell. 2020;52:261-275.
7. Simon MJ, Ili JJ. Biochim Biophys Acta. 2016;1862:442-451. 4. Jack CR, et al. Lancet Neurol. 2013;12:207-216.

¡GRACIAS!

