

Frecuente alteración de la vía amiloide en la demencia con cuerpos de Lewy prodrómica

José A. Monge-Argilés, Victoria Monge-García, Ruth Gasparini-Berenguer, César García-Pérez, Laura Gabaldón-Torres, Juan Salas-Felipe, Carlos Leiva-Santana

Introducción. La demencia con cuerpos de Lewy (DCLW) es la más frecuente de las degenerativas, después de la enfermedad de Alzheimer.

Objetivo. Analizar los biomarcadores *core* de la enfermedad de Alzheimer en el líquido cefalorraquídeo de pacientes exclusivamente hispanos con DCLW prodrómica, para conocer si existe alteración de la vía amiloide o de la vía tau.

Pacientes y métodos. Entre 2008-2017 incluimos a 430 pacientes con deterioro cognitivo leve según los criterios de Petersen, procedentes de tres hospitales de la provincia de Alicante. Se les realizaron revisiones clínicas cada 6-12 meses para evaluar su estabilidad clínica o la progresión a demencia utilizando los criterios clínicos vigentes. Entre otras pruebas complementarias se analizaron los biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en el líquido cefalorraquídeo.

Resultados. Entre todos los pacientes incluidos, 26 desarrollaron DCLW y 29 se mantuvieron estables durante al menos cinco años, por lo que los consideramos como referencia. En este grupo solamente cinco (17%) tenían valores de proteína $A\beta_{1-42}$ inferiores a la normalidad, mientras que 16 (55%) de los pacientes con DCLW tenían niveles alterados. No se encontraron diferencias en los niveles de las proteínas tau. Al comparar los grupos con DCLW con y sin amiloidosis solamente encontramos diferencias en los niveles de proteína $A\beta_{1-42}$.

Conclusiones. Destacamos la frecuente presencia de patología amiloidea en la DCLW prodrómica en nuestra población y la probable alteración de diferentes vías metabólicas en una misma demencia clínicamente definida.

Palabras clave. Biomarcadores. Demencia con cuerpos de Lewy. Enfermedad de Alzheimer. Líquido cefalorraquídeo. Proteína amiloide.

Introducción

La demencia con cuerpos de Lewy (DCLW) es la más frecuente de las demencias degenerativas, tras la enfermedad de Alzheimer. En 2005, un consenso de autores publicó los criterios clínicos para su diagnóstico, que actualmente siguen vigentes [1]. Unos años más tarde se propuso la actualización de dichos criterios, introduciendo la posibilidad del diagnóstico precoz o de la fase prodrómica [2].

La presencia de proteína α -sinucleína hiperfosforilada intracelular (cuerpos de Lewy) es la característica anatomopatológica de la enfermedad [3]. Sin embargo, la patología amiloide es frecuente en las autopsias de los pacientes con DCLW [4]. Actualmente, la cuantificación de proteína $A\beta_{1-42}$ en el líquido cefalorraquídeo se considera una medida indirecta, pero muy fiable, del depósito de esta proteína amiloide en el cerebro [5], por lo que puede utilizarse para investigar esa alteración no sólo en la enfermedad de Alzheimer, sino en cualquier otra demencia degenerativa.

Existe controversia acerca de las alteraciones en las proteínas *core* de la enfermedad de Alzheimer

en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con DCLW [6-12], lo que podría deberse a diversos factores, como la técnica utilizada para analizarlos o el estadio de la enfermedad en que se realiza el estudio.

El objetivo del estudio es analizar los biomarcadores *core* de enfermedad de Alzheimer en el líquido cefalorraquídeo de pacientes exclusivamente hispanos con DCLW prodrómica, para conocer si existe alteración de la vía amiloide o de la vía tau.

Pacientes y métodos

Estudio de casos y controles retrospectivo. Entre 2008-2017, se incluyó a pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) según los criterios de Petersen de 2006 [13], procedentes de tres hospitales de la provincia de Alicante. El seguimiento de nuestros pacientes con DCL estable fue de al menos cinco años o hasta su fallecimiento tras la inclusión. Se les realizaban revisiones clínicas cada 6-12 meses, donde se evaluaba la progresión a demencia utilizando diferentes escalas específicas y la escala de deterioro global de Reisberg.

Servicio de Neurología (J.A. Monge-Argilés, R. Gasparini-Berenguer, C. Leiva-Santana); Servicio de Medicina Física y Rehabilitación (V. Monge-García); Hospital General Universitario de Alicante. Sección de Neurología; Hospital del Baix Vinalopó; Elche, Alicante (C. García-Pérez). Sección de Neurología; Hospital de Denia (L. Gabaldón-Torres, J. Salas-Felipe). Instituto de Investigación Sanitaria de Alicante, ISABIAL; Alicante, España (J.A. Monge-Argilés)

Correspondencia:

Dr. José Antonio Monge Argilés. Servicio de Neurología. Hospital General Universitario de Alicante. Avda. Pintor Baeza, 12, 8.º C. E-03010 Alicante.

E-mail:

monge_jos@gva.es

Agradecimientos:

A Nutricia, Qualigen y Krka España, por su aportación a la compra de los reactivos, y a la unidad polivalente y al laboratorio de análisis clínicos del Hospital General Universitario de Alicante.

Nota:

Presentado en la 70.ª Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (Sevilla, 20-24 de noviembre de 2018).

Aceptado tras revisión externa: 29.04.19.

Cómo citar este artículo:

Monge-Argilés JA, Monge-García V, Gasparini-Berenguer R, García-Pérez C, Gabaldón-Torres L, Salas-Felipe J, et al. Frecuente alteración de la vía amiloide en la demencia con cuerpos de Lewy prodrómica. Rev Neurol 2019; 69: 89-93. doi: 10.33588/rn.6903.2019036.

© 2019 Revista de Neurología

Procedimientos

A todos los pacientes se les realizó examen neurológico, analítica sanguínea, resonancia magnética cerebral, punción lumbar y DAT-SCAN cerebral (para la confirmación de la DCLW). El examen neuropsicológico en consulta externa consistió en: test minimal de Folstein, test del informador (*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*), escala geriátrica de depresión de Yesavage y escala de deterioro global de Reisberg. En determinados casos se realizaba una batería neuropsicológica específica: test de aprendizaje auditivo verbal de Rey, *Trail Making Test* y test de fluencia verbal categorial.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 55 años, test minimal de Folstein ≥ 24 , test del informador ≥ 75 y consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión

Pacientes con demencia, otras patologías neurológicas, psiquiátricas o médicas que pudieran provocar deterioro cognitivo, terapia anticoagulante, no obtención del consentimiento informado o puntuación > 5 en la escala de depresión de Yesavage.

Criterios de conversión a demencia

Criterios del National Institute on Aging y la Alzheimer's Association de 2011 para la enfermedad de Alzheimer [14], criterios de McKeith et al de 2005 para la DCLW [1], criterios del Lund-Manchester Consensus para la demencia frontotemporal [15], criterios del National Institute of Neurologic Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) de 1993 para la demencia vascular [16] y criterios diagnósticos para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica [17].

Extracción y cuantificación del líquido cefalorraquídeo

La extracción se realizó entre enero de 2008 y diciembre de 2017, entre las 10 y las 14 horas. El líquido cefalorraquídeo se obtuvo mediante punción lumbar en los espacios L3-L4 o L4-L5. Se almacenó en tubos de polipropileno a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, dentro de la primera hora tras la extracción.

La cuantificación de los biomarcadores se realizó con reactivos INNOTEST® (Fujirebio, Gante, Bélgica), con metodología ELISA. Las muestras se ana-

lizaron de forma ciega respecto a los datos clínicos y por duplicado.

Variabes del estudio y valores normales

Se consideraron la proteína $A\beta_{1-42}$ (valor normal $> 700\text{ pg/mL}$), la proteína total tau (T-tau; valor normal $< 350\text{ pg/mL}$) y la proteína fosfo-tau (p-tau; valor normal $< 60\text{ pg/mL}$).

Análisis estadístico

Para estudiar las diferencias entre los biomarcadores, así como la edad, se ha utilizado un análisis de la varianza para un factor (ANOVA1). Además, se utilizó la *U* de Mann-Whitney para las variables no paramétricas y χ^2 para las variables cualitativas.

El nivel de significación estadística empleado en los contrastes de hipótesis ha sido de $p < 0,05$ y el análisis de datos se ha realizado con el programa SPSS v. 21.0.

Criterios éticos

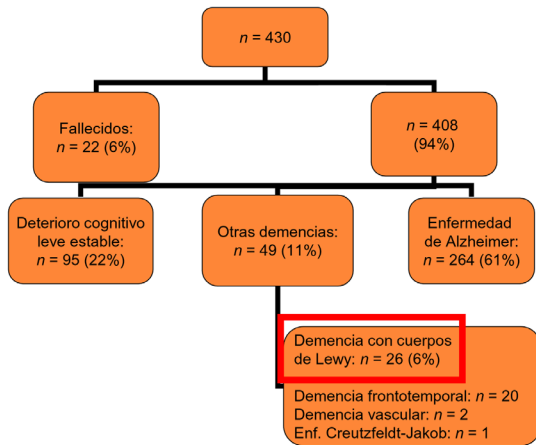
Tres compañías farmacéuticas contribuyeron con el proyecto comprando los reactivos para medir los biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo. Este estudio ha sido aprobado por el comité ético de investigación clínica del Hospital General Universitario de Alicante.

Resultados

Entre enero de 2008 y diciembre de 2017, incluimos a 430 pacientes con DCL. De ellos, 95 han permanecido estables clínicamente, aunque solamente 29 lo han hecho cinco años o más tras la inclusión en la cohorte. Por otra parte, 26 desarrollaron DCLW según los criterios clínicos de McKeith (Figura).

Al comparar las características clinicodemográficas de estos dos grupos, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad media, el tiempo de seguimiento clínico y el comienzo de los síntomas antes de la inclusión en el estudio, todas ellas superiores en el grupo con DCL estable (Tabla I). Únicamente se encontró una puntuación significativamente mayor en el grupo con DCLW en el inventario neuropsiquiátrico en el momento de la inclusión y mayor, pero no significativa, en la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III* (Tabla II).

Por otra parte, el porcentaje de pacientes con niveles de proteína $A\beta_{1-42}$ inferior a 700 pg/dL fue mayor en el grupo con DCLW (Tabla I). Como con-

Figura. Distribución de nuestra cohorte de pacientes entre 2008 y 2017.

secuencia, los niveles de esta proteína, calculada de forma global, son menores en este grupo que en el de DCL estable, sin diferencias en las otras dos variables (T-tau y p-tau), como muestra la tabla III.

En la tabla IV se muestra la comparación entre los pacientes con DCLW con y sin amiloidosis cerebral. Únicamente se hallaron diferencias en el tiempo de seguimiento y, como cabía esperar, en los niveles de proteína A β_{1-42} .

Discusión

Mediante el análisis de los biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en el líquido cefalorraquídeo, encontramos alterada la vía amiloide en un importante porcentaje de nuestros pacientes con DCLW prodrómica. Hasta ahora, la mayoría de este tipo de estudios se ha realizado en la fase de estado de la enfermedad [6-10,12], con resultados dispares en cuanto a la alteración de la vía amiloide. La mayoría de las publicaciones describe dicha alteración [6-9], pero no así otras [10,12]. La única publicación que incluye pacientes en fase prodrómica no encuentra alteración de esta vía metabólica [12], por lo que nuestro estudio aporta un hallazgo que puede tener importancia a la hora de valorar los biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en el líquido cefalorraquídeo en la fase prodrómica de las demencias degenerativas.

En nuestro conocimiento, una sola publicación correlaciona positivamente el descenso de la pro-

Tabla I. Comparación de las características clínicas y demográficas entre los grupos de deterioro cognitivo leve (DCL) estable y demencia con cuerpos de Lewy (DCLW).

	DCL estable (n = 29)	DCLW (n = 26)	Significación estadística	
Edad (años) ^a	74 ± 6,7	70 ± 7	0,01	
Hombres	15 (51%)	14 (53%)	0,90	
Seguimiento (meses) ^a	76 ± 23,3	41 ± 20,9	0,01	
Antecedentes	Diabetes	7 (24%)	5 (19%)	0,50
	Hipertensión	8 (27%)	7 (26%)	0,90
	Hiperlipidemia	9 (31%)	8 (30%)	0,90
	Depresión	5 (17%)	7 (26%)	0,30
Escolarización (años) ^a	4,2 ± 2,5	4,3 ± 1,9	0,70	
Antecedentes familiares de demencia	10	8	0,50	
DCL amnésico	15 (51%)	14 (53%)	0,70	
Comienzo de los síntomas (meses) ^a	14,3 ± 6,5	8,3 ± 7,2	0,05	
DAT-SCAN cerebral	No	++	-	
Proteína A β_{1-42} < 700 pg/mL	5 (19%)	16 (55%)	0,01	

^a Media ± desviación estándar.

Tabla II. Caracterización neuropsicológica y conductual de los pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) estable y demencia con cuerpos de Lewy (DCLW) en el momento de la inclusión en el estudio (media ± desviación estándar).

	DCL estable (n = 29)	DCLW (n = 26)	Significación (p < 0,05)
Test minimal	26,4 ± 2,5	25,5 ± 2,1	0,80
UPDRS-III	3,1 ± 1,3	6,7 ± 2,4	0,08
Inventario neuropsiquiátrico	5,7 ± 2,4	12,3 ± 3,3	0,05
Test del informador	80 ± 6	81 ± 8	0,90
Trail Making Test	68 ± 26	70 ± 24	0,90
Fluencia verbal categorial	12,5 ± 3	12 ± 4	0,90
TAVR	24,7 ± 8,3	23,2 ± 7,6	0,80

TAVR: test de aprendizaje auditivo verbal de Rey; UPDRS-III: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III*.

Tabla III. Comparación de los niveles de biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en el líquido cefalorraquídeo entre el grupo de deterioro cognitivo leve (DCL) estable y el grupo de demencia con cuerpos de Lewy (media \pm desviación estándar).

	DCL estable (n = 29)	DCLW (n = 26)	Nivel de significación (p < 0,05)
Proteína A β_{1-42} (pg/mL)	976 \pm 261,9	616,1 \pm 196,9	0,0001
Proteína T-tau (pg/mL)	224,9 \pm 91	259,2 \pm 128,1	0,07
Proteína p-tau (pg/mL)	34,3 \pm 10,5	43,3 \pm 22,1	0,08

Tabla IV. Características clínicas y demográficas y resultados de los biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en el líquido cefalorraquídeo dentro del grupo de demencia con cuerpos de Lewy (DCLW) en función de la presencia o no de amiloidosis.

	DCLW con amiloidosis (n = 16)	DCLW sin amiloidosis (n = 10)	Nivel de significación
Edad (años) ^a	75,29 \pm 5,7	72,2 \pm 7,3	0,06
Hombres	9 (56%)	5 (50%)	0,50
Seguimiento (meses) ^a	35,4 \pm 10,4	51,4 \pm 12,5	0,05
Antecedentes	Diabetes	2 (20%)	0,80
	Hipertensión	3 (30%)	0,90
	Hiperlipidemia	3 (30%)	0,90
	Depresión	3 (30%)	0,50
Test minimental de Folstein ^a	24,5 \pm 2	26 \pm 2,5	0,50
Proteína A β_{1-42} (pg/mL) ^b	504,94 (366-684)	826,2 (740-829)	0,0001
Proteína T-tau (pg/mL) ^b	249,88 (148-322)	276,88 (188-360)	0,50
Proteína p-tau (pg/mL) ^b	43,76 (22-48)	42,55 (19-51)	0,90

^a Media \pm desviación estándar; ^b Mediana (p25-p75).

teína A β_{1-42} con los hallazgos en la autopsia de placas seniles [6]. Actualmente, la cuantificación de proteína A β_{1-42} en el líquido cefalorraquídeo se considera una medida indirecta, pero muy fiable, del depósito de esta proteína amiloide en el cerebro [5], por lo que puede utilizarse para investigar esa alteración no sólo en la enfermedad de Alzheimer, sino en cualquier otra demencia degenerativa.

Por otra parte, se han descrito alteraciones en la vía tau [6,7] o en el cociente tau/ α -sinucleína [10], también en la fase de estado de la DCLW. Este hallazgo es mucho menos frecuente que la alteración de la vía amiloide, aunque también está avalado por

la presencia de ovillos neurofibrilares en un único estudio anatomopatológico publicado [6]. Finalmente, Chiasserini et al no encontraron ninguna alteración en estos biomarcadores *core* de la enfermedad de Alzheimer en sus pacientes con DCLW [12]. Las diferencias encontradas por los distintos autores podrían deberse al diferente estadio de la enfermedad, pero se trata de una controversia que sólo podrá aclararse estudiando grandes series de pacientes y de forma longitudinal.

En nuestra experiencia, la alteración de la vía amiloide en la DCLW aparece en pacientes ligeramente mayores y que han sido seguidos clínicamente durante menos tiempo. Este dato podría indicar un peor pronóstico clínico [9], pero el reducido número de pacientes en cada uno de nuestros grupos no ha permitido encontrar diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico de cada uno de ellos.

Todos estos datos y la revisión de la bibliografía indican la diversidad fisiopatológica que puede existir en la misma presentación clínica de una demencia. Al igual que en la enfermedad de Alzheimer se ha propuesto una estructura para la investigación que incluye la llamada clasificación ATN [18], en la que se hace una descripción fisiopatológica de la enfermedad, es probable que en la DCLW sea necesario proponer una clasificación similar donde, además de la presencia de α -sinucleína, se incluya la alteración de otras vías metabólicas.

En nuestro conocimiento, es el primer trabajo de estas características publicado con pacientes exclusivamente hispanos y en la fase prodrómica de la enfermedad, pero nuestros resultados coinciden con los obtenidos en un estudio colaborativo europeo en el que se incluyó a pacientes hispanos, aunque todos ellos se encontraban en la fase de estado de la enfermedad [9].

Consideramos limitaciones de este trabajo la ausencia de confirmación anatomopatológica y la no realización de DAT-SCAN cerebral a los sujetos con DCL estable.

En resumen, estos resultados resaltan la frecuente presencia de patología amiloidea en la DCLW prodrómica y la probable presencia de diferentes vías metabólicas alteradas en una misma demencia clínicamente definida.

Bibliografía

- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JY, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2005; 65: 1863-72.
- Donaghy PC, McKeith IG. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimers Res Ther* 2014; 6: 46.

3. Colom-Cadena M, Pegueroles J, Herrmann AG, Henstridge CM, Muñoz L, Querol-Vilaseca M, et al. Synaptic phosphorylated α -synuclein in dementia with Lewy bodies. *Brain* 2017; 140: 3204-14.
4. Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Muñoz DG. Clinical and pathologic features of two groups of patients with dementia with Lewy bodies: effect of coexisting Alzheimer-type lesion load. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15: 31-44.
5. Fagan A, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, Shah AR, et al. Relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid A β ₄₂ in humans. *Ann Neurol* 2006; 59: 512-9.
6. Slaets S, Le Bastard N, Theuns J, Sleegers K, Verstraeten A, De Leenheir E, et al. Amyloid pathology influences A β ₁₋₄₂ cerebrospinal fluid levels in dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis* 2013 ; 35: 137-46.
7. Ewers M, Mattsson N, Minthon L, Molinuevo JL, Antonell A, Popp J, et al. CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease: a large-scale international multicenter study. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 1306-15.
8. Van Steenoven I, Aarsland D, Weintraub D, Londos E, Blanc F, Van der Flier WM, et al. Cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers across the spectrum of Lewy body diseases: results from a large multicenter cohort. *J Alzheimers Dis* 2016; 54: 287-95.
9. Abdelnour C, Van Steenoven I, Londos E, Blanc F, Auestad B, Kramberger MG, et al. Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers predict cognitive decline in Lewy body dementia. *Mov Disord* 2016; 31: 1203-8.
10. Llorens F, Schmitz M, Varges D, Kruse N, Gotzmann N, Gmitterová K, et al. Cerebrospinal α -synuclein in α -synuclein aggregation disorders: tau/ α -synuclein ratio as potential biomarker for dementia with Lewy bodies. *J Neurol* 2016; 263: 2271-7.
11. Bousiges O, Cretin B, Lavaux T, Philippi N, Jung B, Hezard S, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid biomarkers (phospho-Tau181, total-Tau, A β ₄₂, and A β ₄₀) in prodromal stage of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis* 2016; 51: 1069-83.
12. Chiasserini D, Biscetti L, Eusebi P, Salvadori N, Frattini G, Simoni S, et al. Differential role of CSF fatty acid binding protein 3, α -synuclein, and Alzheimer's disease core biomarkers in Lewy body disorders and Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9: 52.
13. Artero S, Petersen R, Touchon J, Ritchie K. Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22: 465-70.
14. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. 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: 263-9.
15. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-54.
16. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
17. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM. Updated clinical diagnosis criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009; 132: 2659-68.
18. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 535-62.

Frequent involvement of the amyloid pathway in prodromal dementia with Lewy bodies

Introduction. Lewy body dementia (LBD) is the most frequent of the degenerative dementias, after Alzheimer's disease.

Aim. To analyse the core biomarkers of Alzheimer's disease in the cerebrospinal fluid of exclusively Hispanic patients with prodromal LBD, in order to determine whether there is involvement of the amyloid pathway or the tau pathway.

Patients and methods. Between 2008 and 2017 we included 430 patients with mild cognitive impairment according to Petersen criteria, from three hospitals in the province of Alicante. They underwent clinical check-ups every 6-12 months to evaluate their clinical stability or their progression to dementia using current clinical criteria. Among other complementary tests, biomarkers for Alzheimer's disease in the cerebrospinal fluid were analysed.

Results. Of all the patients included, 26 developed LBD and 29 remained stable for at least five years, and were thus considered as a reference. In this group only five (17%) had A β ₁₋₄₂ protein values below normal, whereas 16 (55%) of the patients with LBD had altered levels. No differences were found in the levels of tau protein. On comparing the LBD groups with and without amyloidosis, differences were only found in the levels of A β ₁₋₄₂ protein.

Conclusions. We highlight the frequent presence of amyloid pathology in prodromal LBD in our population, and the probable involvement of different metabolic pathways in the same clinically defined dementia.

Key words. Alzheimer's disease. Amyloid protein. Biomarkers. Cerebrospinal fluid. Dementia with Lewy bodies.