



Hospital Universitario
12 de Octubre



CURSO NACIONAL DE
NEURORRADIOLOGÍA



S.E.N.R
Sociedad Española
de Neurorradiología

Aproximación clínica a las enfermedades neurodegenerativas

Alberto Villarejo

Servicio de Neurología

Hospital Universitario Doce de Octubre

¿Qué es el deterioro cognitivo?

Conjunto de síntomas que se caracterizan por un **déficit adquirido** en las **capacidades mentales e intelectuales** (memoria, orientación, lenguaje, etc).

Se asocia generalmente con **síntomas conductuales y emocionales**.

Representa una pérdida respecto a un nivel previo.

Se preserva la **autonomía funcional**



Deterioro cognitivo leve

Reducción de la **autonomía funcional**



Demencia

CAUSAS DE DETERIORO COGNITIVO

1) Degenerativas

- Enfermedad de **Alzheimer**
- Demencia con cuerpos de **Lewy** y demencia asociada a E. Parkinson
- Demencia **Frontotemporal**
- PSP, DCB, E. Huntington...

2) Secundarias

- | | |
|-------------------|--|
| - Vascular | - Tóxicas y carenciales (alcohol) |
| - Metabólica | - Hidrocefalia |
| - Tumoral | - Infecciosa |
| - Autoinmune | - Traumática |

Definición de enfermedad neurodegenerativa

*“Grupo de enfermedades caracterizadas por un **proceso progresivo de degeneración y muerte neuronal** en el cerebro y/o otras partes del sistema nervioso central o periférico. Lo que las distingue entre sí son los diferentes grupos neuronales o áreas cerebrales afectadas en cada enfermedad, produciendo **síntomas y evoluciones diferentes**”.*

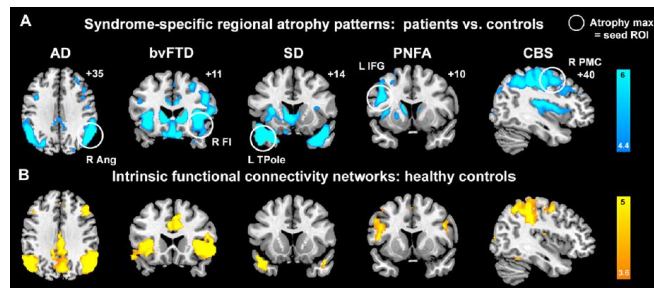
Depósito proteico en las E. degenerativas

Enfermedad	Proteína alterada	AP
EA	Beta-amiloide Tau	Placas seniles Ovillos neurofibrilares
Enfermedad con cuerpos de Lewy	alfa-sinucleína	Cuerpos de Lewy
Demencia Frontotemporal	Tau TDP-43 Fus	Variable en función del tipo de DLFT
PSP, DCB	Tau	Ovillos neurofibrilares, etc

RETOS CLÍNICOS EN ENFERMEDADES DEGENERATIVAS



SÍNDROME

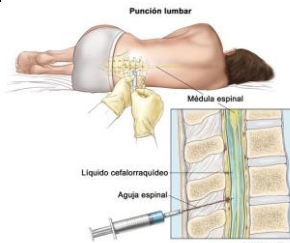
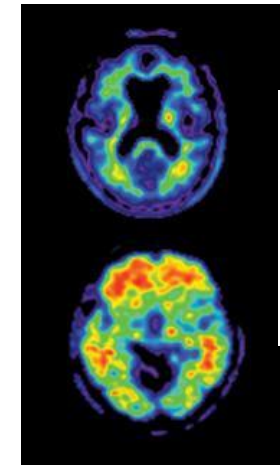
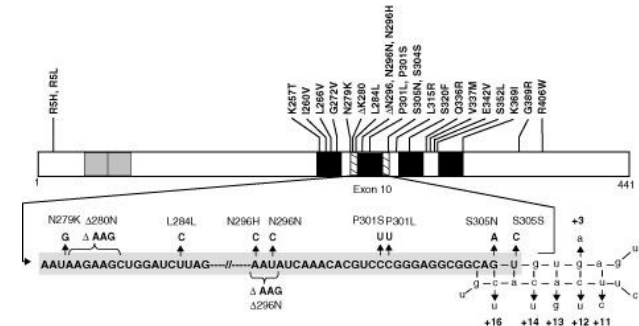


Anatomía Patológica



Proteína alterada

Genética



HISTORIA CLÍNICA

- **PREGUNTAS CLAVE:**

- ¿ De qué situación partía el paciente?
Escolarización, trabajos realizados.
Soporte social.
Repercusión funcional.
- Antecedentes personales, familiares y medicación

HISTORIA CLÍNICA

- ¿Desde cuándo?

Agudo (<1 sem)  Causas de SCA. Vascular.

Subagudo (<1mes)  Patología infecciosa e inflamatoria

Crónico (>1 mes)  Degenerativo, tóxico

HISTORIA CLÍNICA

- ¿Cómo evoluciona?

Estable o escalonado  Vascular. Lewy si fluctuaciones

Lenta progresión  Degenerativas (EA...)

Rápida progresión  Infecciosas, inflamatorias, tumorales

HISTORIA CLÍNICA

¿Síntoma inicial o más llamativo?

- Alteración de memoria	→	Alzheimer, Korsakoff
- Alteración del lenguaje	→	APP, Alzheimer, DFT
- Trastorno de conducta	→	DFT
- Trastorno de la marcha	→	HNT, vascular, PSP
- Alt. Visuoespacial	→	Atrofia Cortical Posterior, Lewy

¿Qué es lo que se olvida?

- Dónde pongo las cosas
 - Qué hice ayer
 - El chiste que me contaron
- Memoria
-
- Dónde está el baño
 - Cómo se llaman las cosas
 - Cómo se utilizan las cosas
 - Para qué sirven las cosas
 - La siguiente tarea
- Orientación
- Lenguaje
- Praxias
- Gnosias
- Funciones ejecutivas

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

- Síndrome focal
- Deterioro cognitivo cortical

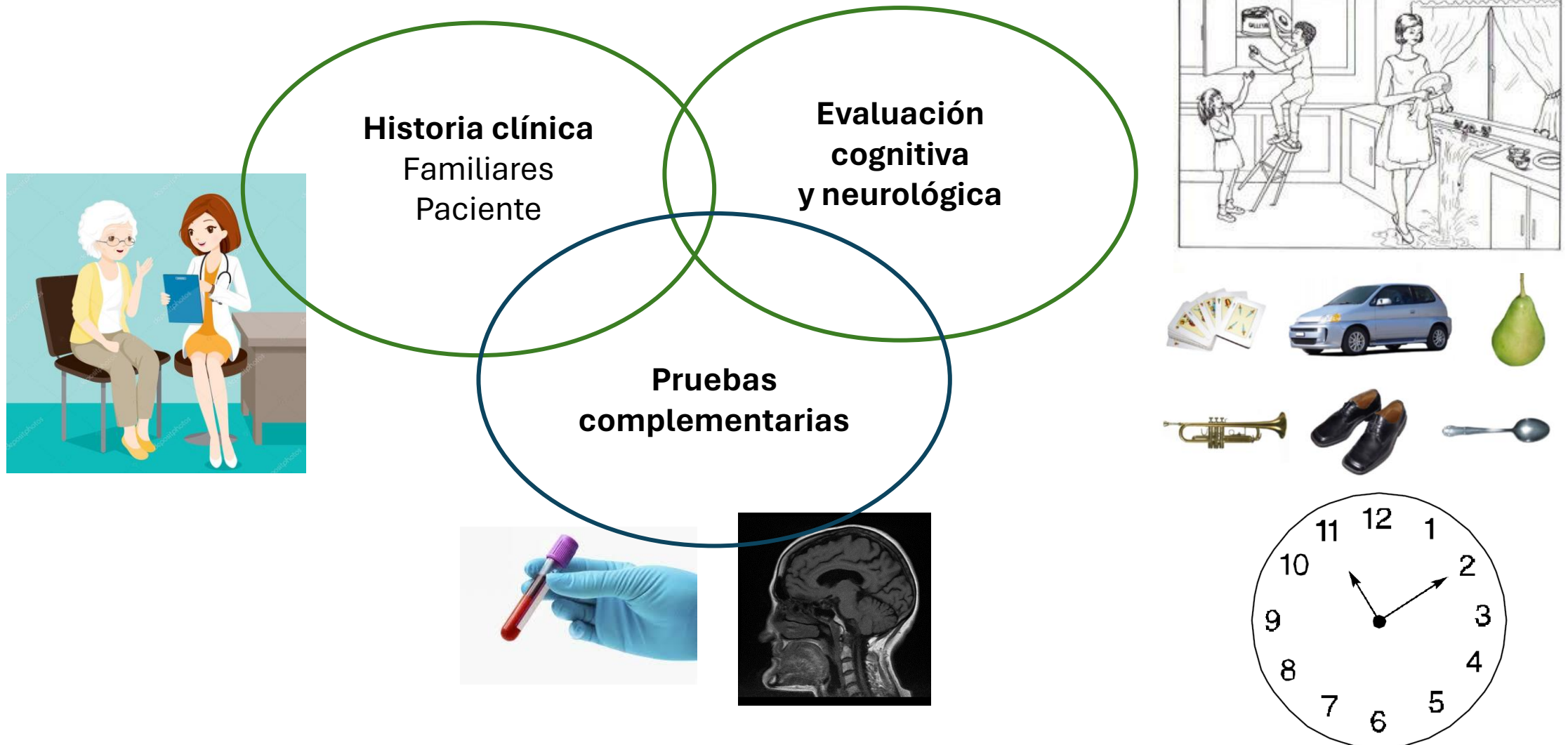
Amnesia, afasia, apraxia, agnosia

- Deterioro cognitivo fronto-subcortical

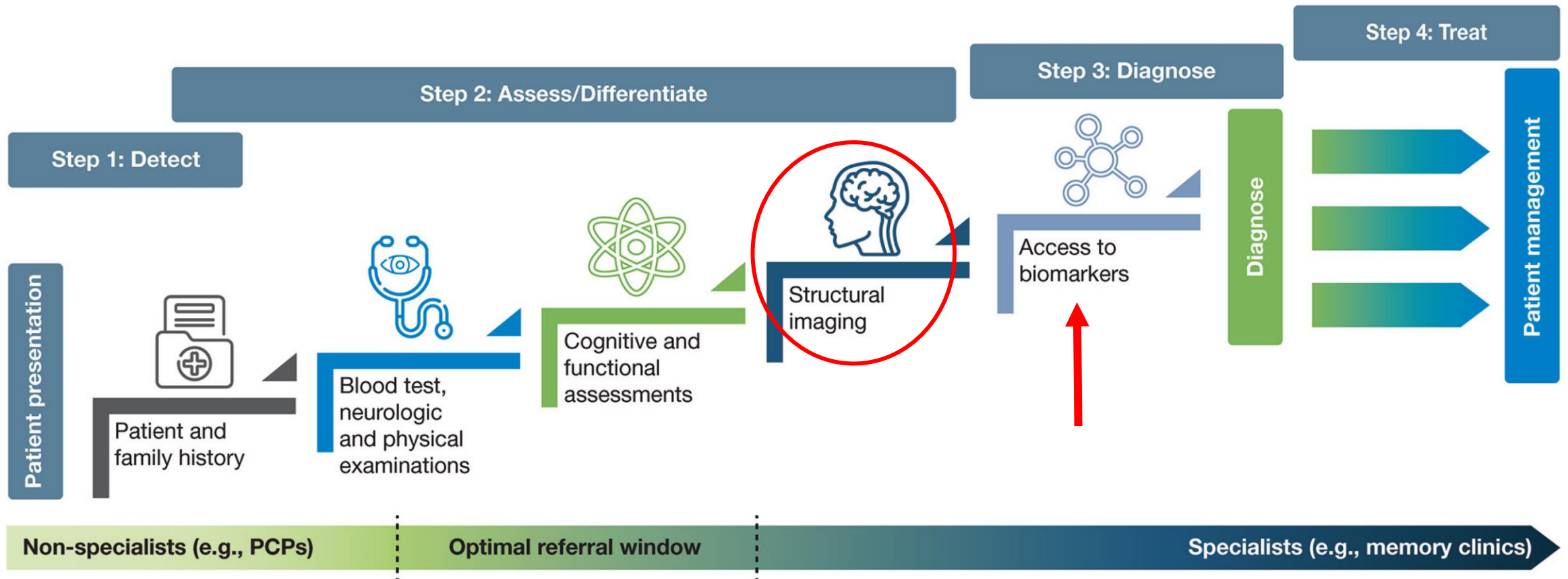
Problemas de atención, funciones ejecutivas. Alt. de memoria que mejora con pistas

- Signos asociados

¿Cómo se diagnostican las enf. neurodegenerativas?



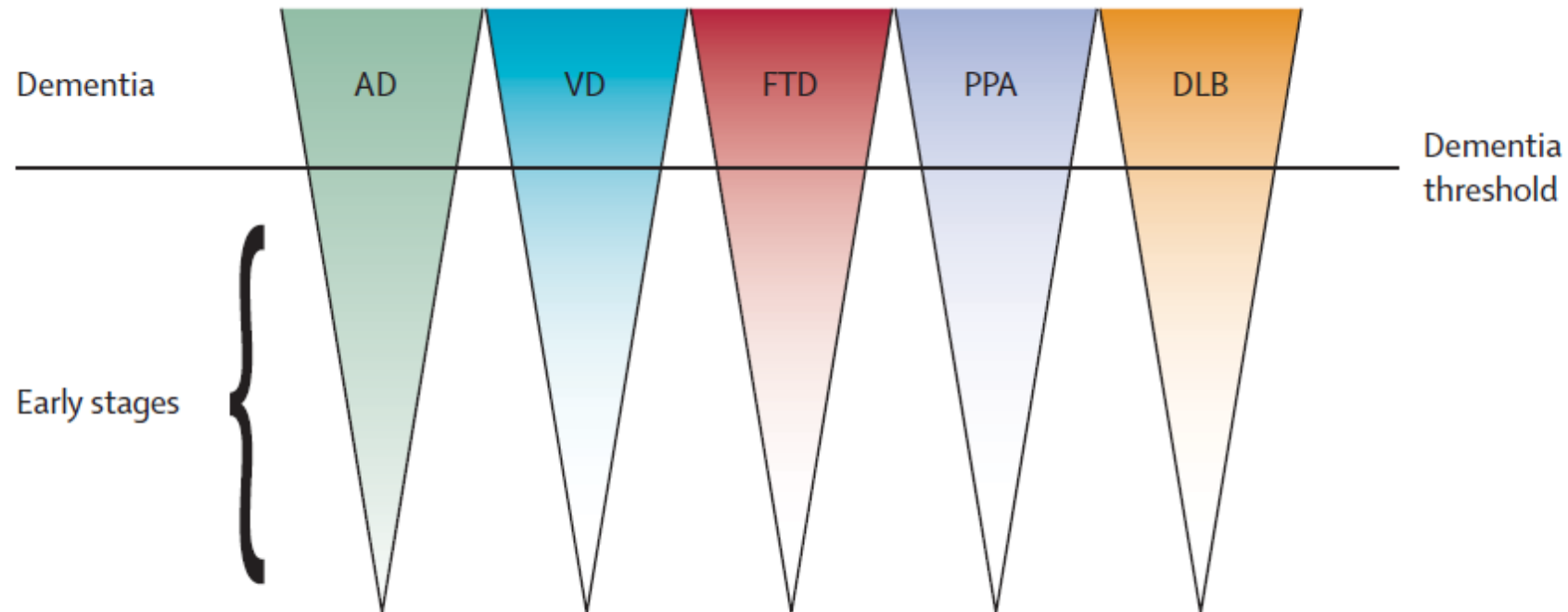
Pasos en el diagnóstico



Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria

Bruno Dubois, Howard H Feldman*, Claudia Jacova, Steven T DeKosky, Pascale Barberger-Gateau, Jeffrey Cummings, André Delacourte, Douglas Galasko, Serge Gauthier, Gregory Jicha, Kenichi Meguro, John O'Brien, Florence Pasquier, Philippe Robert, Martin Rossor, Steven Salloway, Yaakov Stern, Pieter J Visser, Philip Scheltens*

Lancet Neurol 2007; 6: 734-46



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

Alzheimer's & Dementia 7 (2011) 263–269

AD dementia criteria incorporating biomarkers

Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	A β (PET or CSF)	Neuronal injury (CSF tau, FDG-PET, structural MRI)
Probable AD dementia			
Based on clinical criteria	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
With three levels of evidence of AD pathophysiological process	Intermediate Intermediate High	Unavailable or indeterminate Positive Positive	Positive Unavailable or indeterminate Positive
Possible AD dementia (atypical clinical presentation)			
Based on clinical criteria	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
With evidence of AD pathophysiological process	High but does not rule out second etiology	Positive	Positive
Dementia-unlikely due to AD	Lowest	Negative	Negative

Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer

AT(N) biomarker grouping

A: Aggregated A β or associated pathologic state

CSF A β_{42} , or A β_{42} /A β_{40} ratio

Amyloid PET

T: Aggregated tau (neurofibrillary tangles) or associated pathologic state

CSF phosphorylated tau

Tau PET

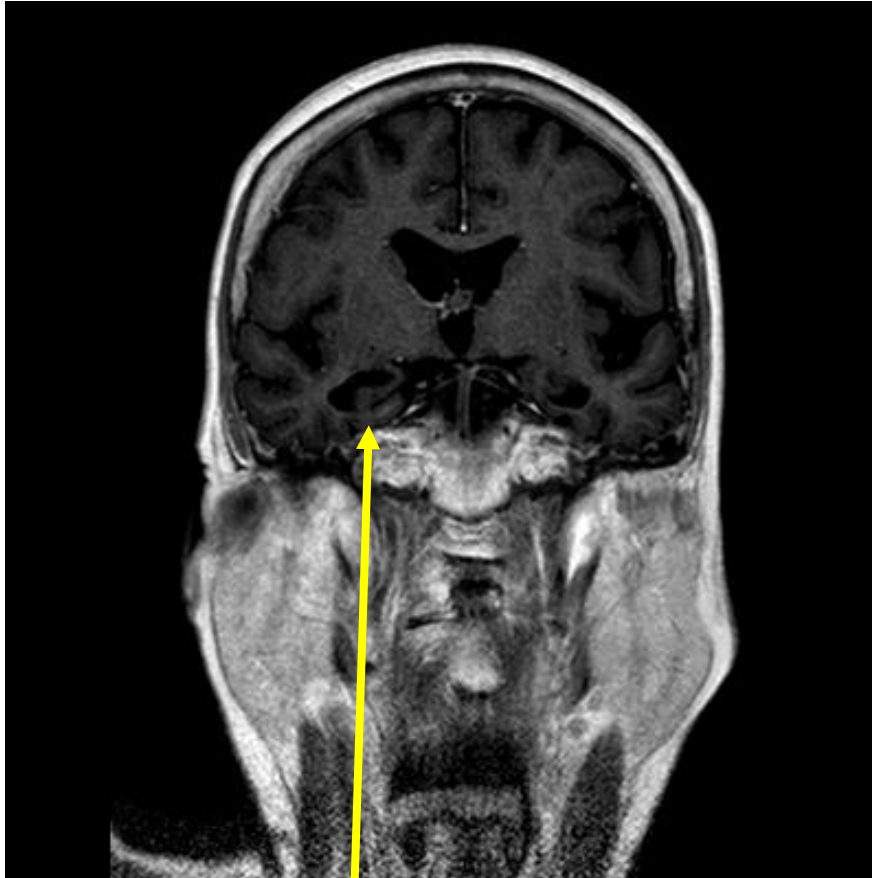
(N): Neurodegeneration or neuronal injury

→ Anatomic MRI

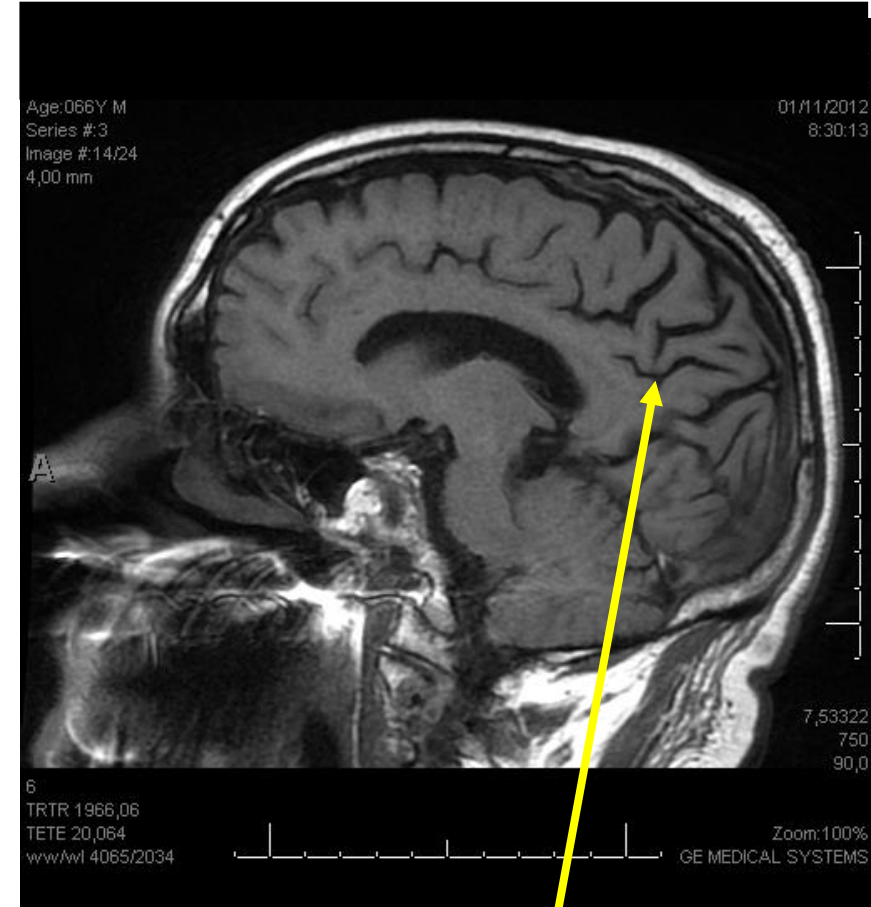
FDG PET

CSF total tau

Enfermedad de Alzheimer. RM



Atrofia de Hipocampo



Atrofia Parietal

Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers

Clifford R Jack Jr, David S Knopman, William J Jagust, Ronald C Petersen, Michael W Weiner, Paul S Aisen, Leslie M Shaw, Prashanthi Vemuri, Heather J Wiste, Stephen D Weigand, Timothy G Lesnick, Vernon S Pankratz, Michael C Donohue, John Q Trojanowski *Lancet Neurol* 2013; 12: 207–16

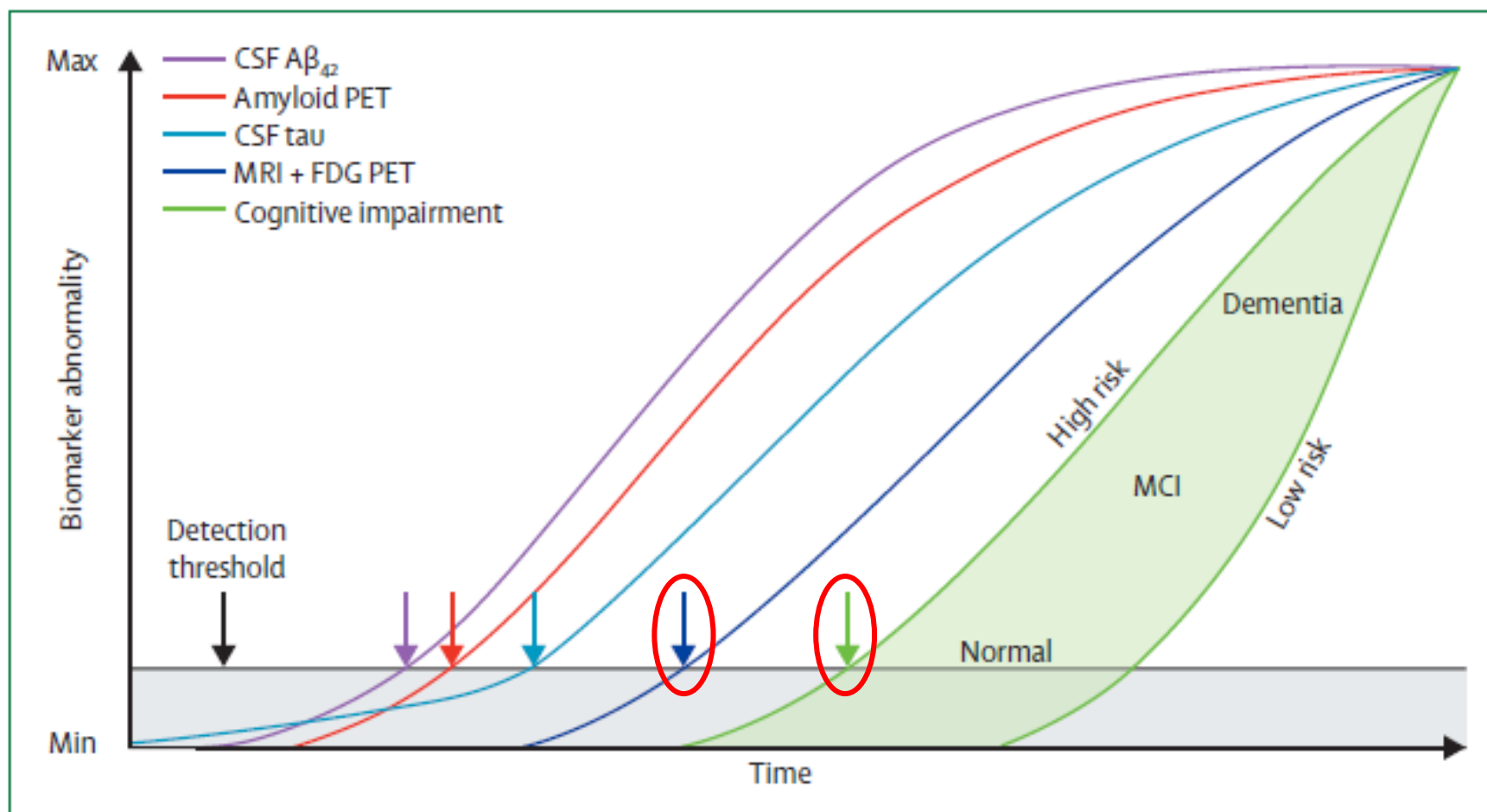


Figure 6: Model integrating Alzheimer's disease immunohistology and biomarkers

Table 2
Biomarker profiles and categories

AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's continuum
A+T+(N)-	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	

Enfermedad de Alzheimer, heterogeneidad clínica

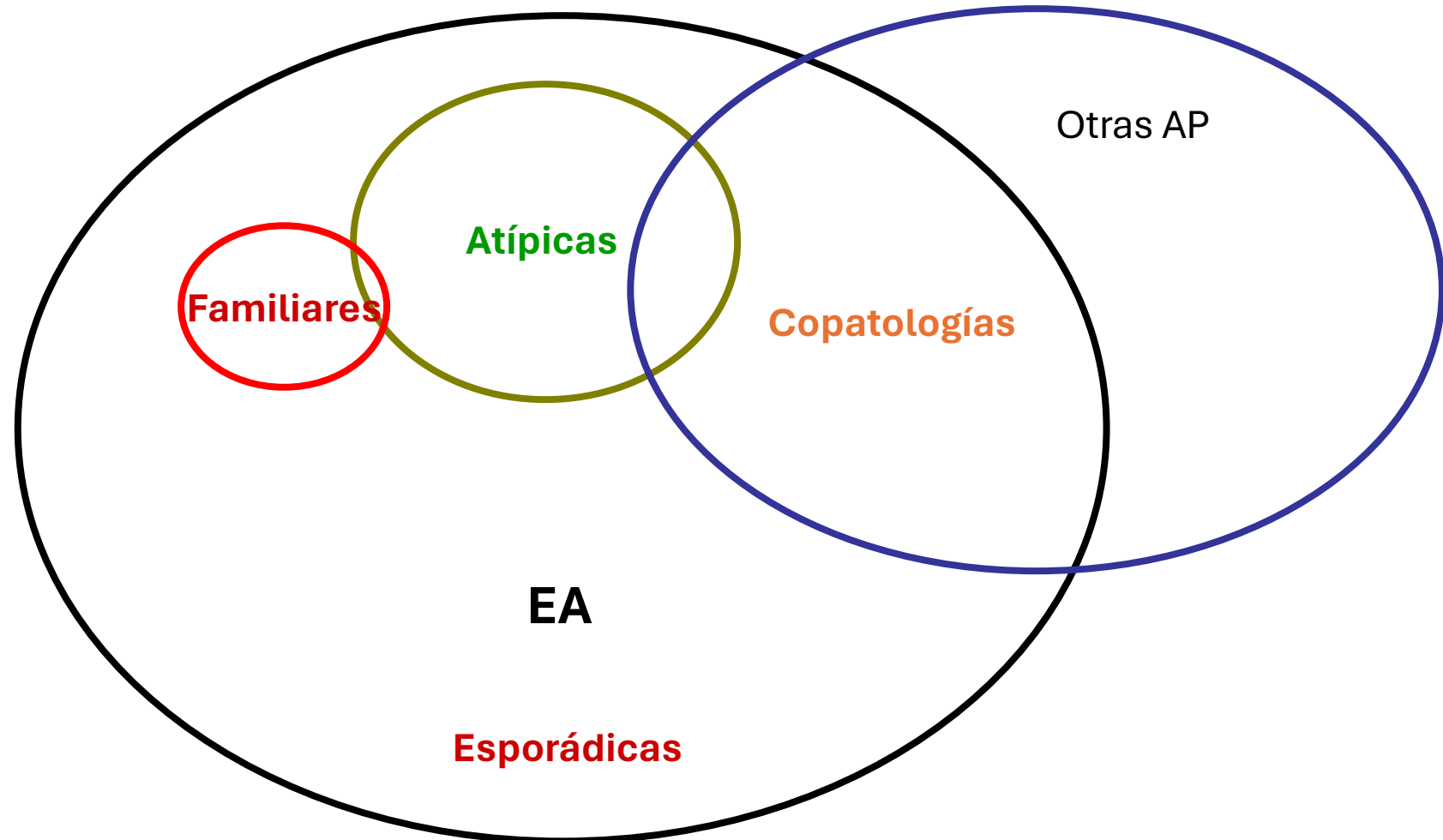
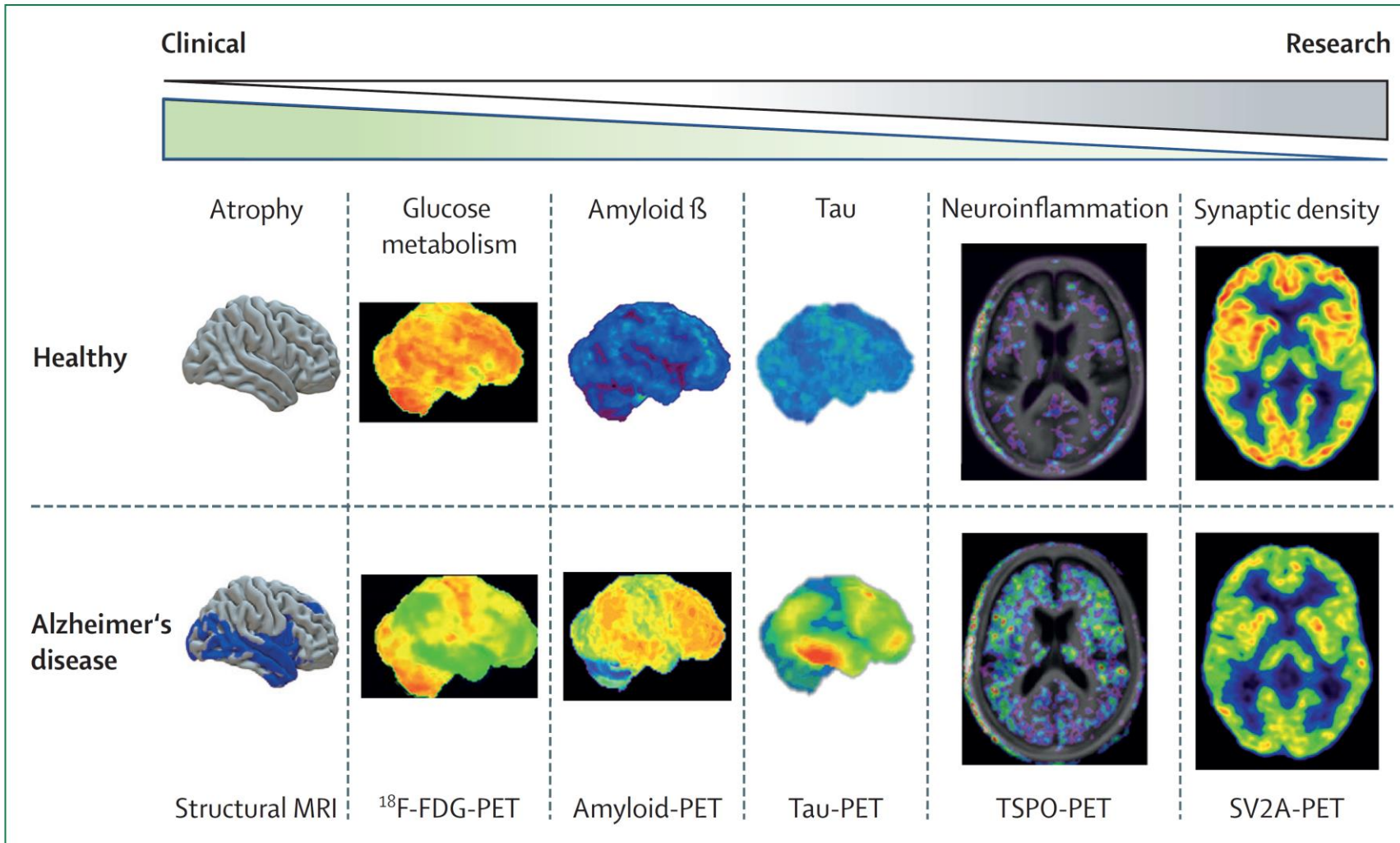


Table 1. Categorization of fluid analyte and imaging biomarkers

Biomarker category	CSF or plasma analytes	Imaging
Core Biomarkers		
Core 1		
A (A β proteinopathy)	A β 42	Amyloid PET
T₁ : (phosphorylated and secreted AD tau)	p-tau 217, p-tau 181, p-tau 231	
Core 2		
T₂ (AD tau proteinopathy)	pT205, MTBR-243, non-phosphorylated tau fragments	Tau PET
Biomarkers of non-specific processes involved in AD pathophysiology		
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	Anatomic MR or CT, FDG PET
I (inflammation) Astrocytic activation	GFAP	
Biomarkers of non-AD co-pathology		
V vascular brain injury		Anatomic infarction, WMH
S α -synuclein	α Syn-SAA*	

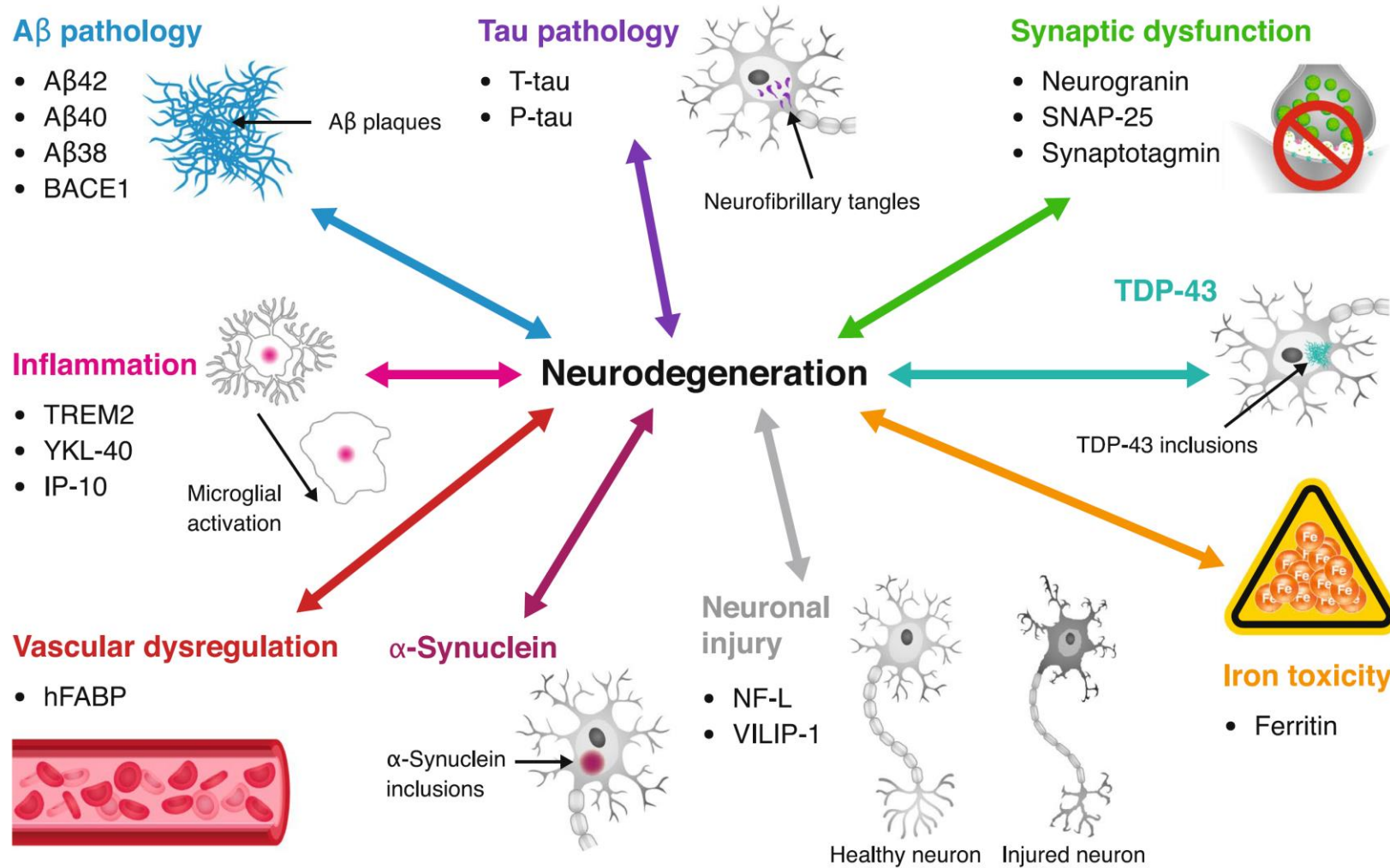


BIOMARCADORES DE NEUROIMAGEN



Chételat et al. Lancet Neurology 2020

BIOMARCADORES EN FLUIDOS



Molinuevo et al.
Acta Neuropathologica 2018

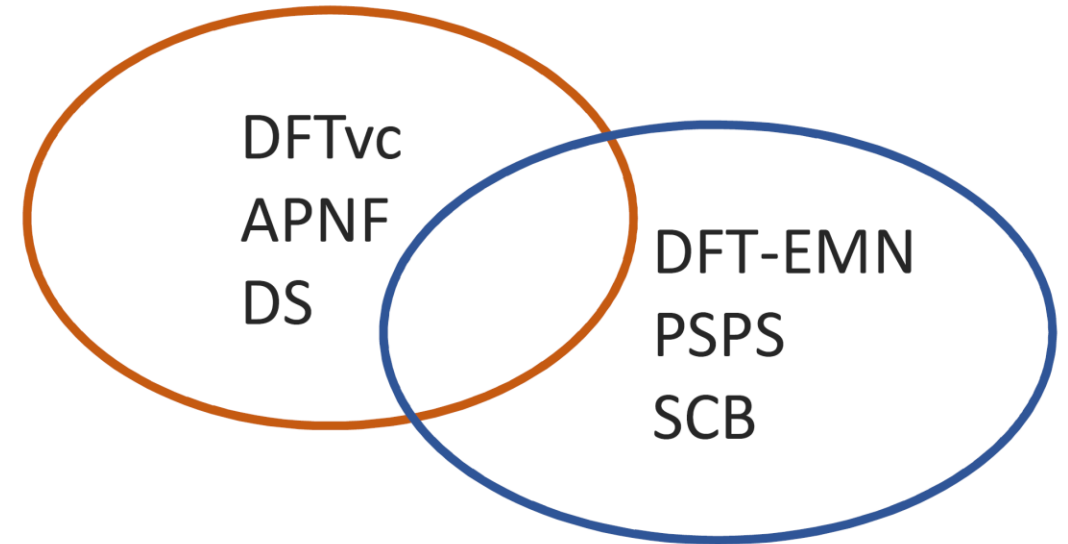
DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Conjunto de síndromes clínicos que aparecen tras la degeneración de los lóbulos frontales y/o temporales:

- DFT variante conductual (>50%)
- Afasia progresiva no fluente
- Demencia semántica

Prevalencia 15 / 100.000

Incidencia: 2,2-8,9 / 100.000



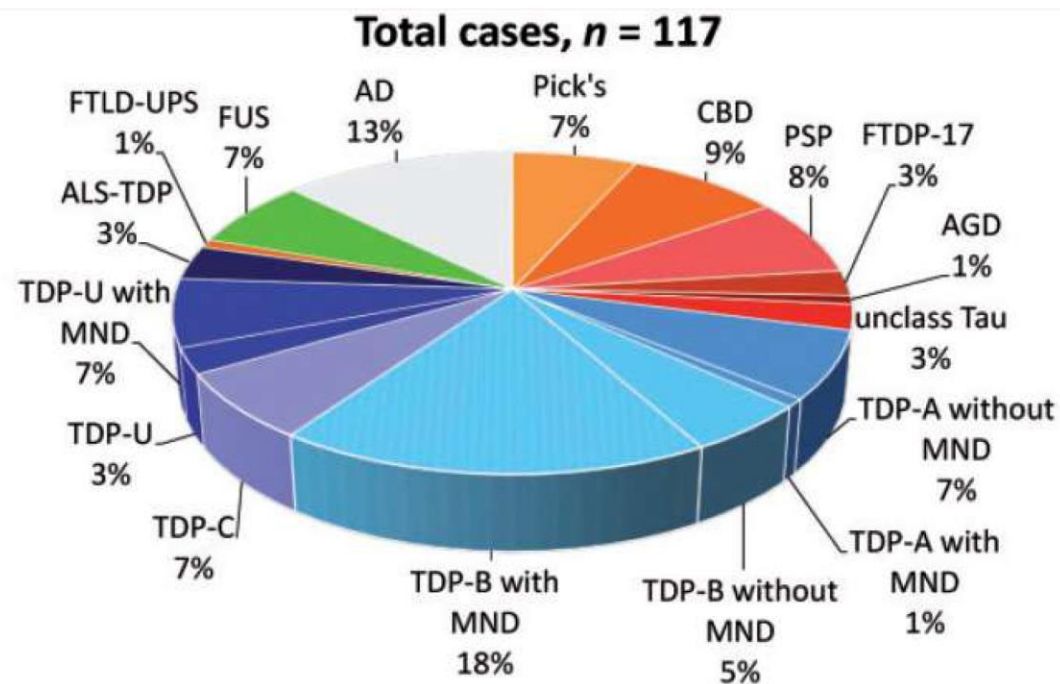
DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL (FTLD)

- Término **anatomo-patológico** para referirse a distintas patologías neurodegenerativas que afectan a los lóbulos frontales y temporales

Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia

David C. Perry,¹ Jesse A. Brown,¹ Katherine L. Possin,¹ Samir Datta,¹ Andrew Trujillo,¹

BRAIN 2017:



CRITERIOS DFTvc

I. **DFT posible** (al menos 3 de 6):

- Desinhibición - Apatía
- Pérdida de empatía - Hiperoralidad
- C. estereotipadas - Perfil disejecutivo

II. **DFT probable**

DFT posible + Declive funcional + Neuroimagen

- **DFT con evidencia de FTLD**

CRITERIOS DFTvc

I. **DFT posible** (al menos 3 de 6):

- Desinhibición
- Pérdida de empatía
- C. estereotipadas
- Apatía
- Hiperoralidad
- Perfil disejecutivo

II. **DFT probable**

DFT posible + Declive funcional + Neuroimagen

- **DFT con evidencia de FTLD**

CRITERIOS DFTvc

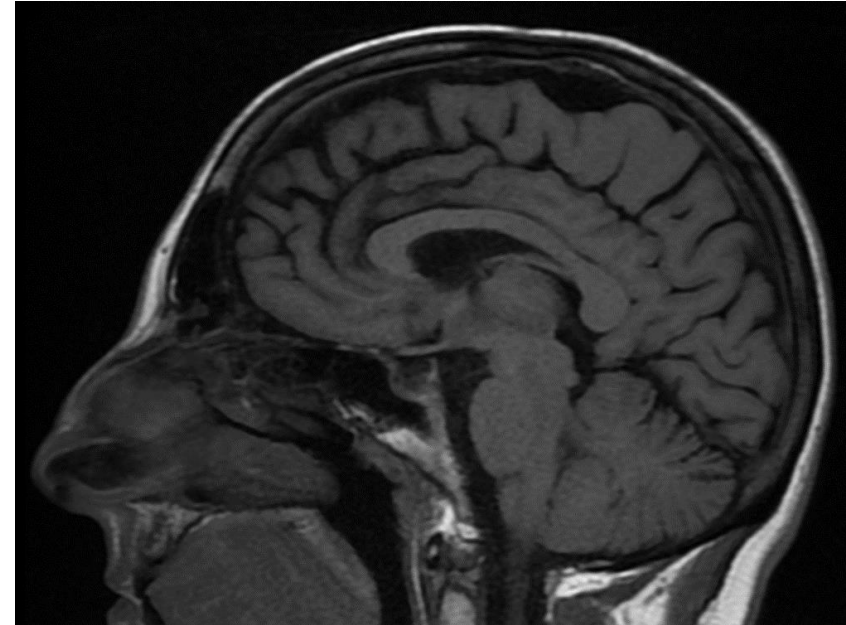
I. DFT posible (al menos 3 de 6):

- Desinhibición
- Pérdida de empatía
- C. estereotipadas
- Apatía
- Hiperoralidad
- Perfil disejecutivo

II. DFT probable

DFT posible + Declive funcional + Neuroimagen

- DFT con evidencia de FTLD



Classification of primary progressive aphasia and its variants

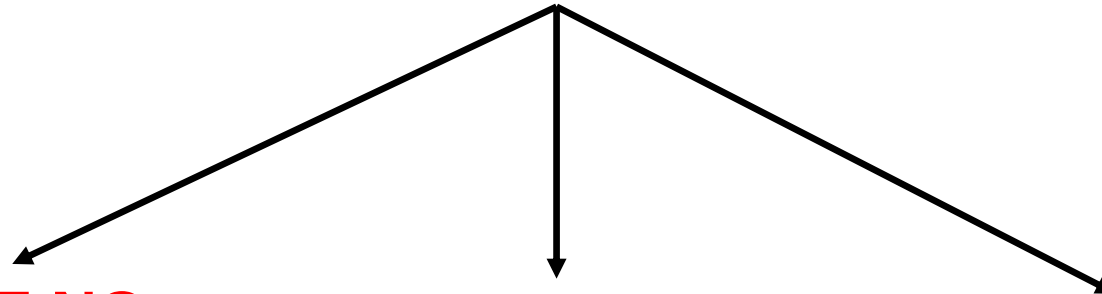
Neurology 76 March 15, 2011

Afasia Primaria Progresiva

**VARIANTE NO
FLUENTE /
AGRAMÁTICA**

**VARIANTE
SEMÁNTICA**

**VARIANTE
LOGOPÉNIC**



Sections

Los Angeles Times



MOVIES



Concerns about Bruce Willis' declining cognitive state swirled around sets in recent years



SUBSCRIBERS ARE READING >

FOR SUBSCRIBERS

A child star at 7, in prison at 22. Then she vanished. What happened to Lora Lee Michel?

FOR SUBSCRIBERS

Secret retreats and a powerful 'cabal': Corruption probe reveals who really runs Anaheim

L.A. Times electoral endorsements for 2022

FOR SUBSCRIBERS

The 101 best California experiences

neurodegeneratio...jpg ^

2405122_243.pdf ^

Mostrar todo x

21°C
Soleado



9:29
20/05/2022

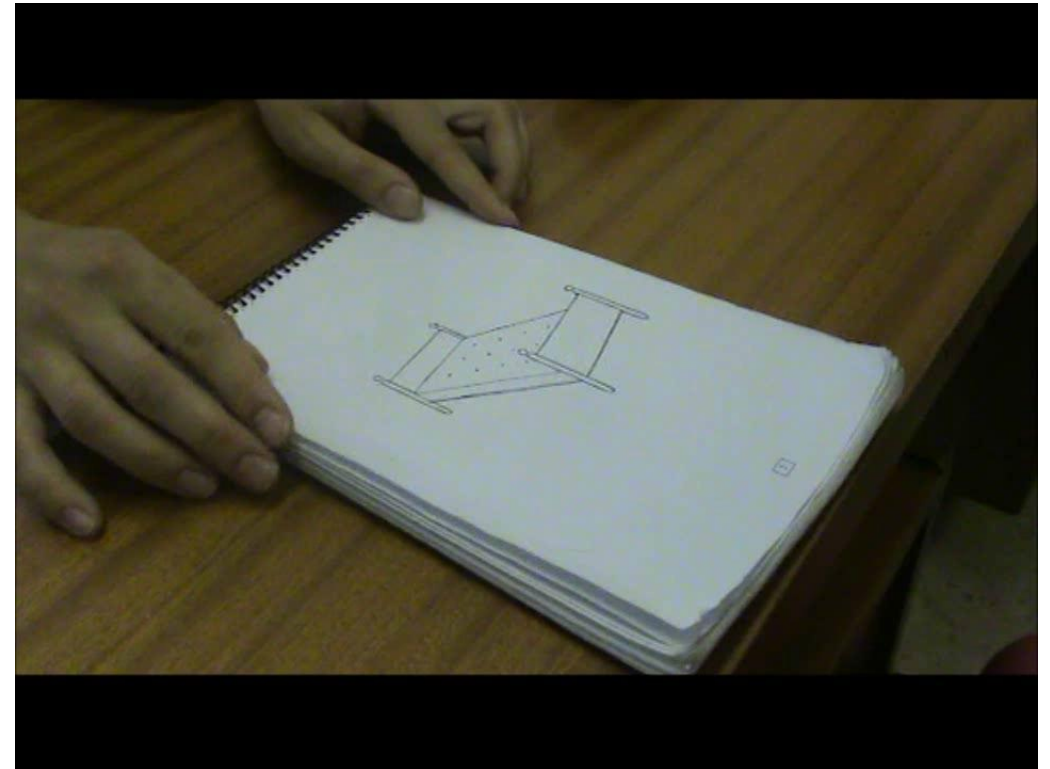
APP VARIANTE SEMÁNTICA

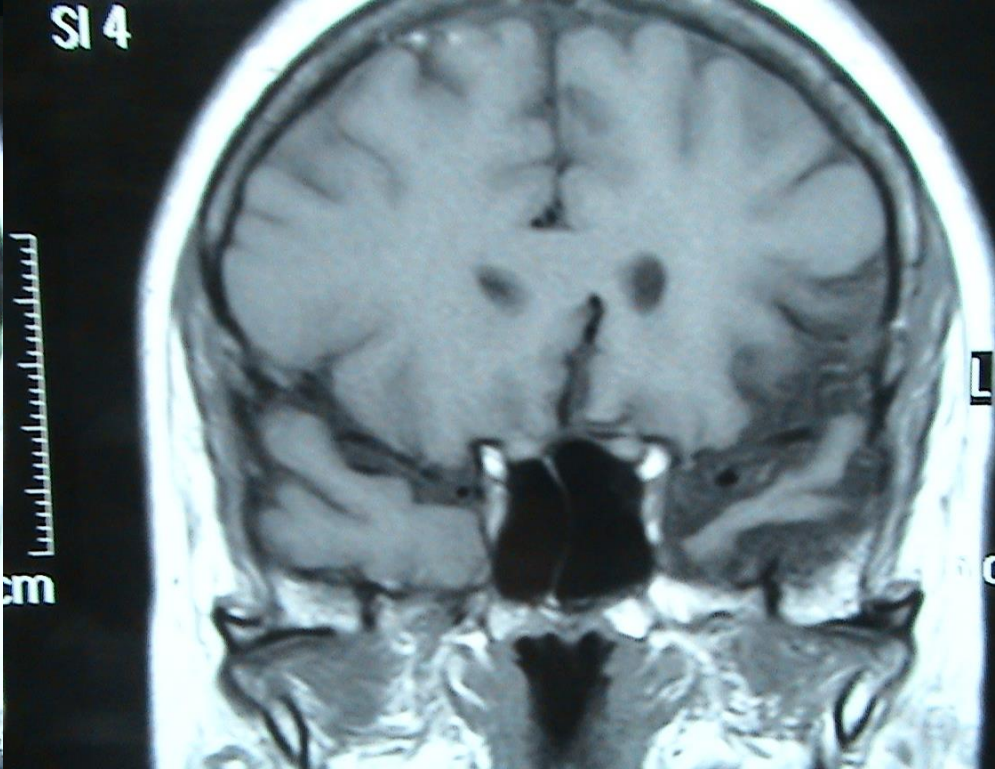
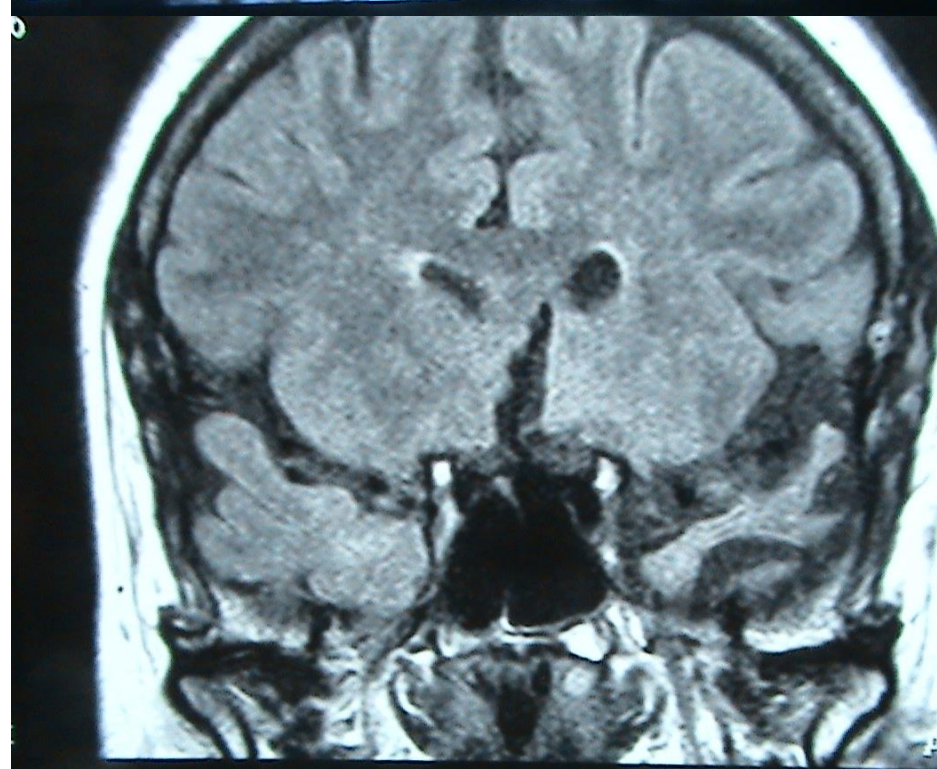
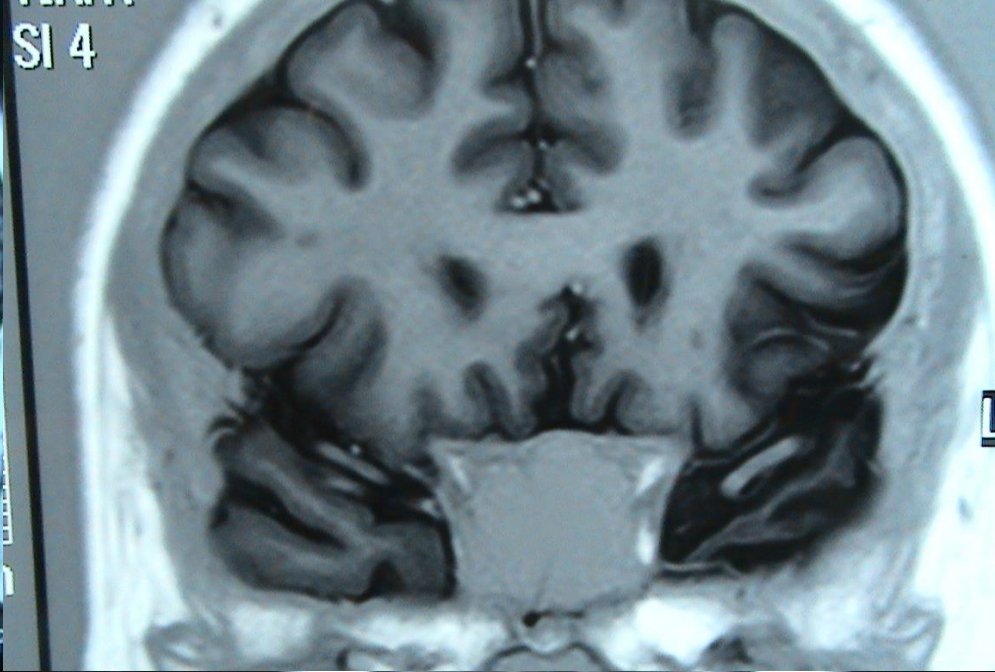
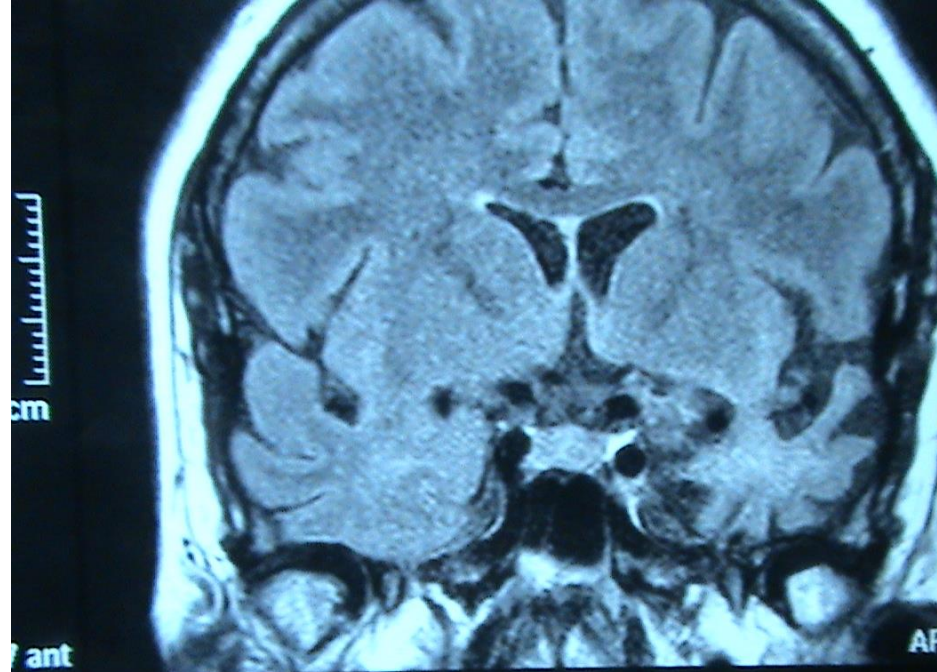
I. Diagnóstico clínico:

- a) Alt. de nominación + comprensión de palabras
- b) Al menos 3 de:
 - Alt. Conocimiento de objetos
 - Dislexia de superficie
 - Repetición conservada
 - Fluencia conservada

II. Apoyado por neuroimagen

III. Con confirmación patológica



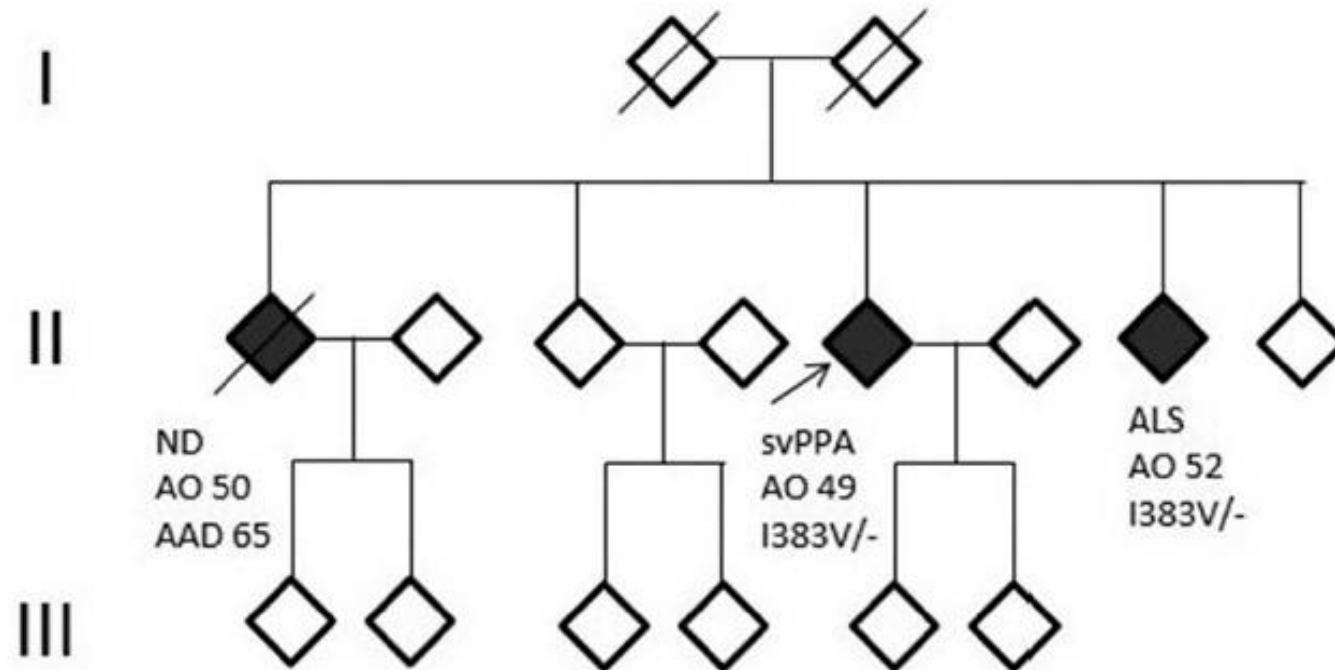


TARDBP mutation associated with semantic variant primary progressive aphasia, case report and review of the literature

M. González-Sánchez^{a,b,c}, V. Puertas-Martín^{a,b}, J. Esteban-Pérez^{a,d,e}, A. García-Redondo^{d,e}, D. Borrego-Hernández^d, A. Méndez-Guerrero^a, S. Llamas-Velasco^{a,b,c}, A. Herrero-San Martín^{a,b,c}, P. Cordero-Vázquez^{a,d}, M. C. Herrero-Manso^a, D. A. Pérez-Martínez^{a,b,c,f} and A. Villarejo-Galende^{a,b,c,f}

NEUROCASE

<https://doi.org/10.1080/13554794.2019.1581225>



Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies

Fourth consensus report of the DLB Consortium

Ian G. McKeith, MD,

F Med Sci

Bradley F. Boeve, MD

Dennis W. Dickson, MD

Glenda Halliday, PhD

Neurology® 2017;89:88-100

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 visuo-perceptual ability may be especially prominent and occur early.

Core clinical features (*The first 3 typically occur early and may persist throughout the course.*)

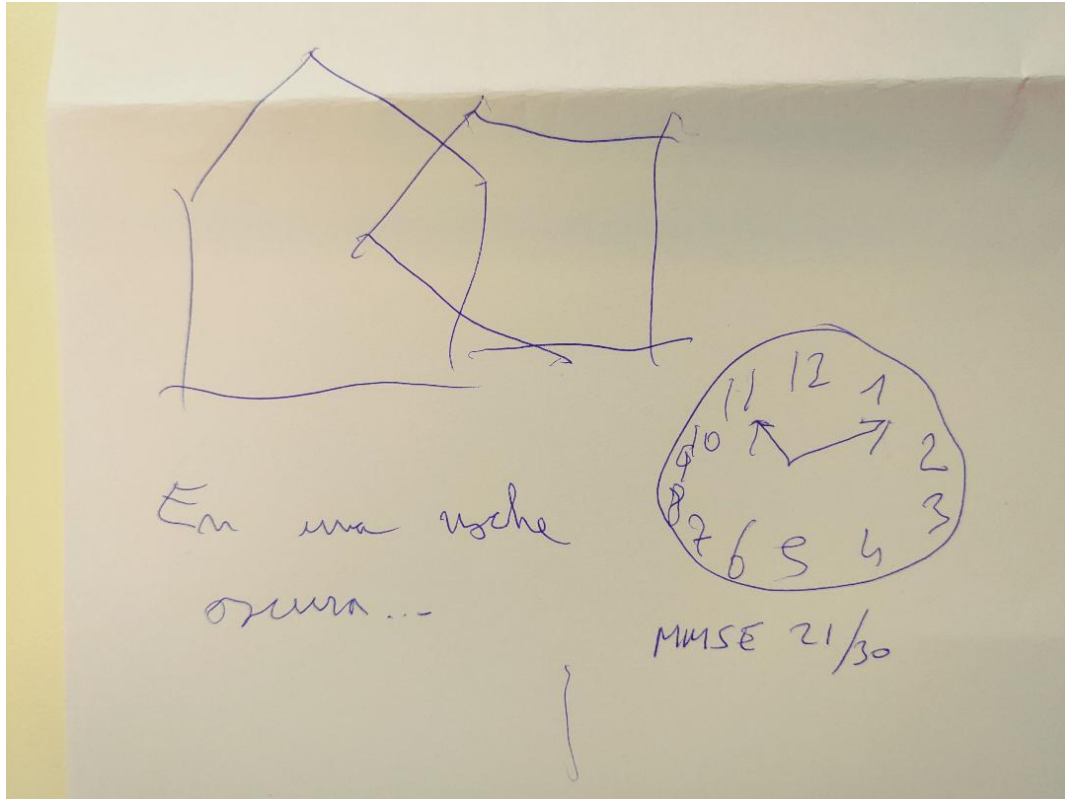
Fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness.

Recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed.

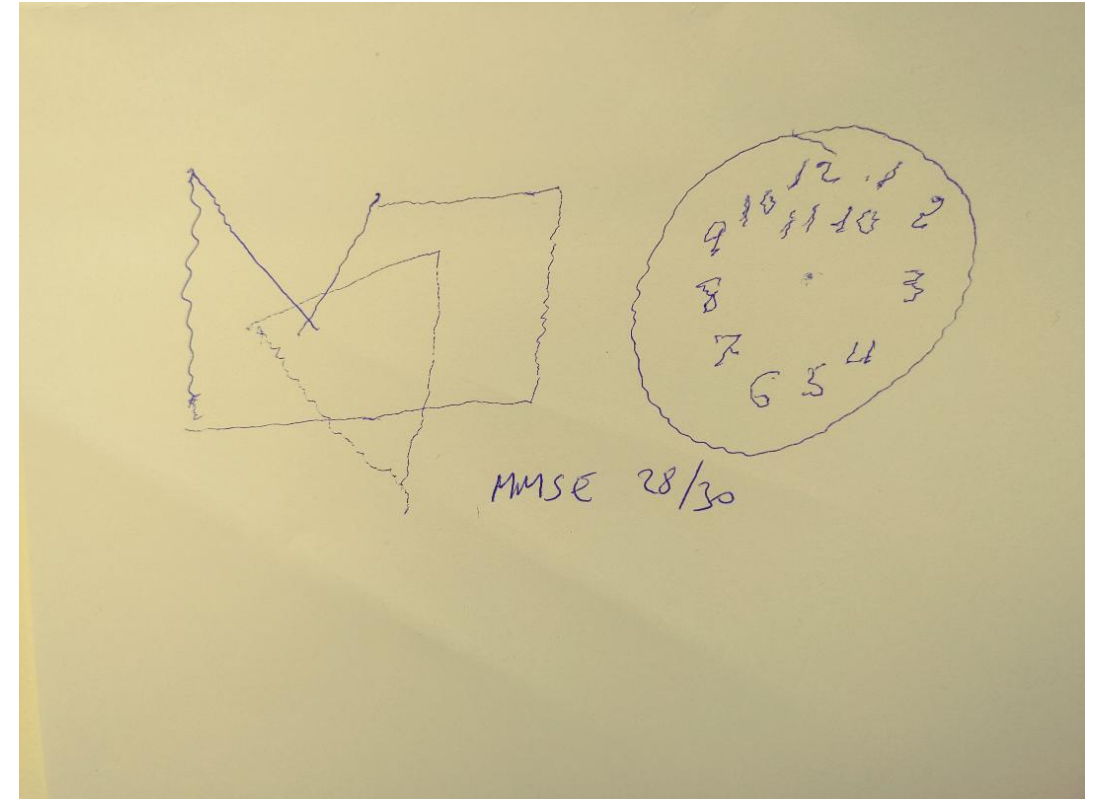
REM sleep behavior disorder, which may precede cognitive decline.

One or more spontaneous cardinal features of parkinsonism: these are bradykinesia (defined as slowness of movement and decrement in amplitude or speed), rest tremor, or rigidity.

DETERIORO COGNITIVO: atención, ejecutivo, visuoespacial



EA



DC Lewy

Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies

Fourth consensus report of the DLB Consortium

Ian G. McKeith, MD,
F Med Sci
Bradley F. Boeve, MD
Dennis W. Dickson, MD
Glenda Halliday, PhD

Neurology® 2017;89:88-100

Supportive clinical features

Severe sensitivity to antipsychotic agents; postural instability; repeated falls; syncope or other transient episodes of unresponsiveness; severe autonomic dysfunction, e.g., constipation, orthostatic hypotension, urinary incontinence; hypersomnia; hyposmia; hallucinations in other modalities; systematized delusions; apathy, anxiety, and depression.

Indicative biomarkers

Reduced dopamine transporter uptake in basal ganglia demonstrated by SPECT or PET.
Abnormal (low uptake) ¹²³Iodine-MIBG myocardial scintigraphy.
Polysomnographic confirmation of REM sleep without atonia.

Supportive biomarkers

Relative preservation of medial temporal lobe structures on CT/MRI scan.
Generalized low uptake on SPECT/PET perfusion/metabolism scan with reduced occipital activity ± the cingulate island sign on FDG-PET imaging.
Prominent posterior slow-wave activity on EEG with periodic fluctuations in the pre-alpha/theta range.

RESUMEN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

ESENCIAL

DETERIORO COGNITIVO
(atención, ejecutivo, visuoespacial)

CORE

Fluctuaciones

Alucinaciones
Visuales

TCSREM

Parkinsonismo

BIOMARCADORES

SPECT miocárdico
con MIBG

PSG

Dat-SCAN® o
PET- Fdopa

Mujer de 71 años, remitida por MAP por alteración de memoria

- HTA. DL. DM.
- T. ansioso-depresivo diagnosticado 1-2 años antes.
- **Tratamiento:** Amlodipino; Atorvastatina; Januvia; Pristiq
- **Antecedentes Familiares:** no enf. Neurológicas.
- **SB:** Vive con su marido. Trabajó como modista y ama de casa. Escolarización escasa. Aprendió a leer y escribir. Diestra

ENFERMEDAD ACTUAL (marzo 2023)

Desde **verano de 2022**, con inicio **gradual**:

- Problemas de **lenguaje** descritos como dificultad para terminar las frases o encontrar las palabras adecuadas
- Alteración de **memoria** reciente
- En ocasiones se **desorienta**
- Olvida ingredientes en las recetas o no recuerda las reglas de juegos de cartas a los que antes jugaba.
- Empeoramiento **más acusado desde enero 2023**. Ya no sale sola a la calle, ni realiza tareas en la casa ni se encarga de su medicación.
- Ánimo algo bajo. No cambio de personalidad ni alteración de conducta

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

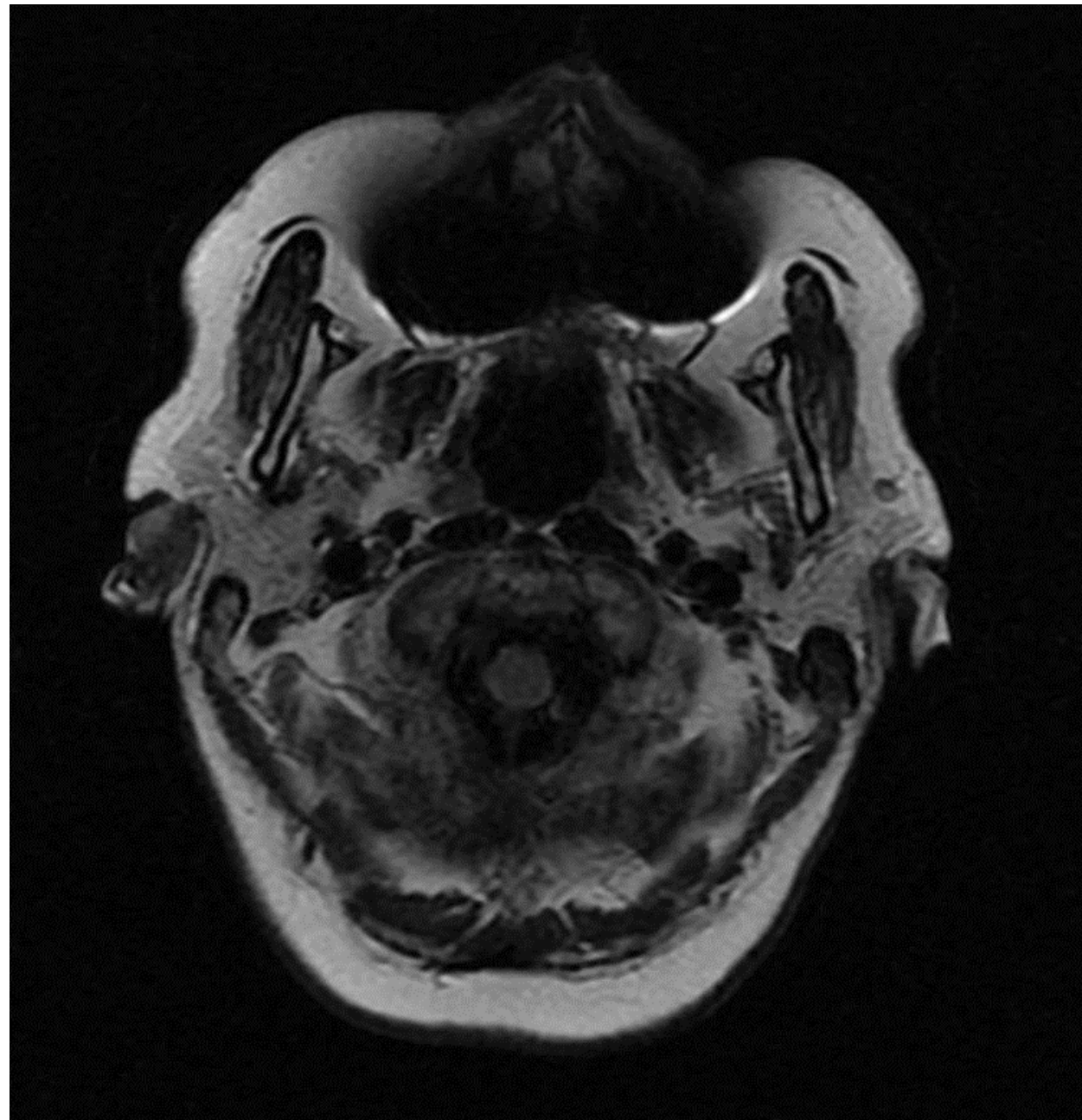
- Lenguaje bien articulado y fluido, con **algún bloqueo** ocasional. Nomina casi todas las palabras que se le presentan. Solo **deja sin nombrar palabras infrecuentes** como nudillos, grapadora, auricular. Repite bien palabras, **pero le cuesta repetir frases**. Comprende órdenes sencillas y alguna compleja.
- Llega a repetir 4 dígitos de forma consistente, pero no 5.
- Recuerdo de acontecimientos recientes alterna errores y aciertos
- MMSE: 20/30 OT4 OE5 M3 S0 MD0 N2 R1 O3 L0 E1 D1.
- Test reloj 3/7. TFV fonética (S): 0; Semántica (animales): 6

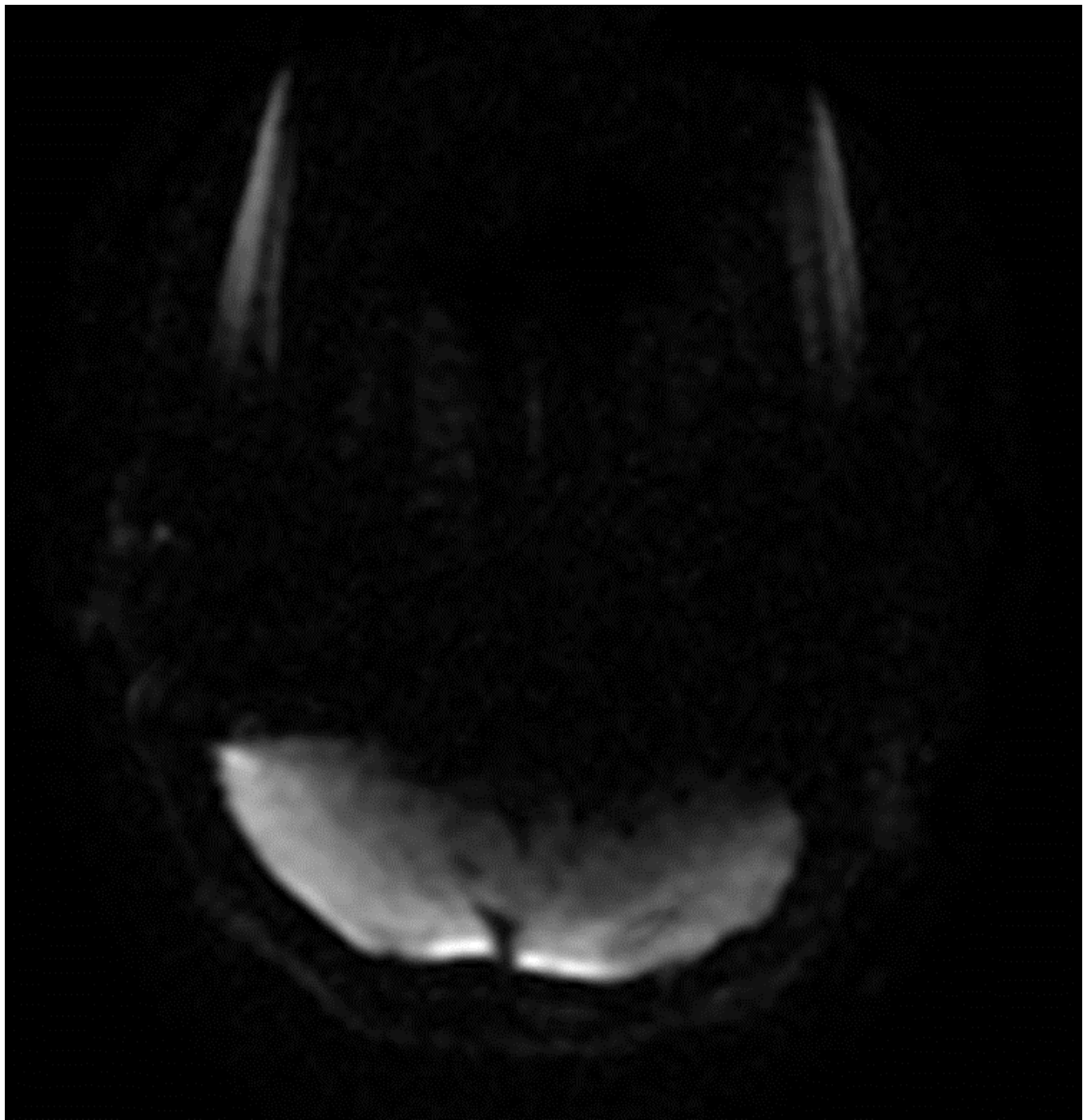
JUICIO CLÍNICO

- Deterioro cognitivo multidominio con repercusión funcional

PLAN:

- RM cerebral preferente y revisión



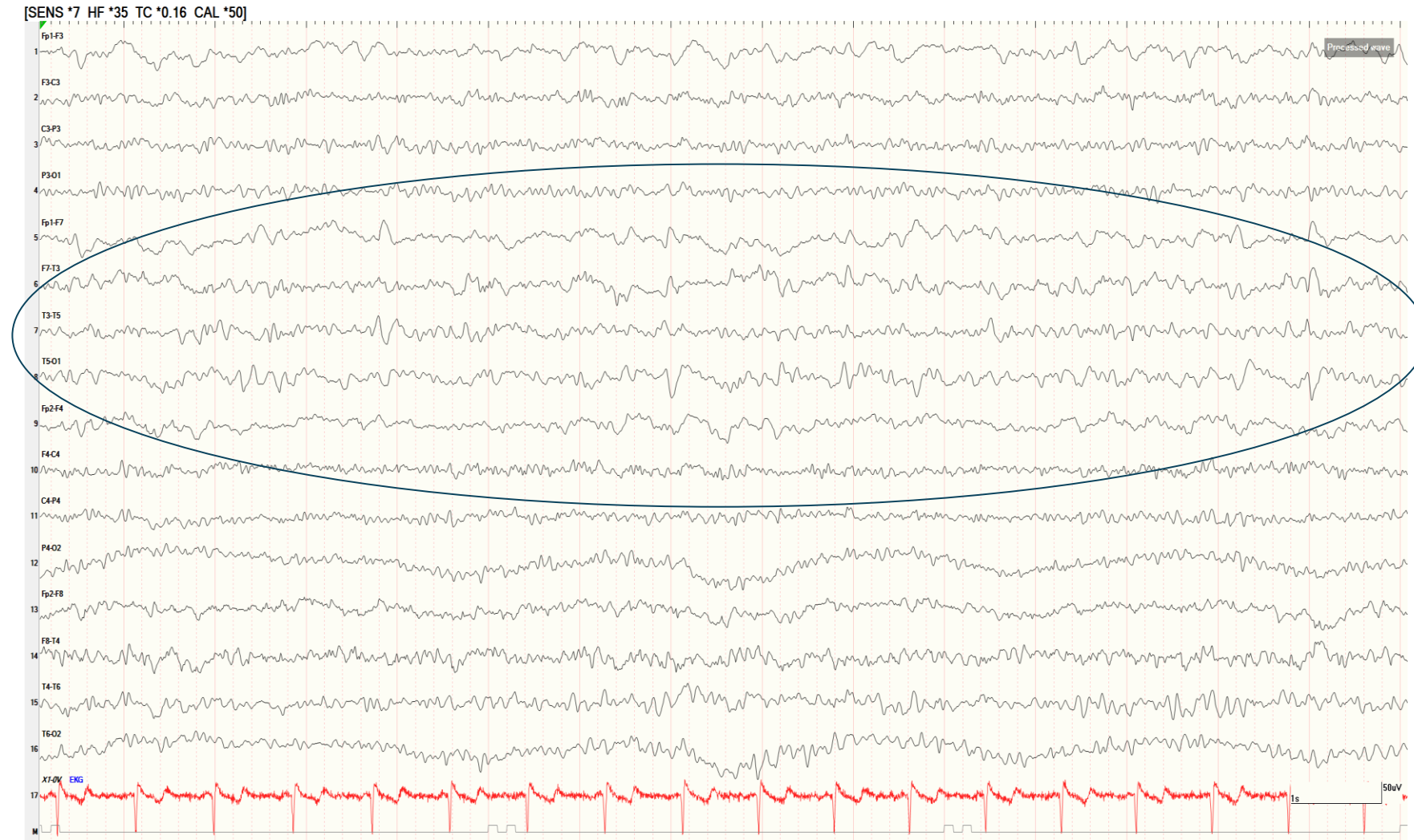


Estudios analíticos

- SS, Coag
- VSG 20; PCR 0.21
- Bioq, B12, Fólico, H tiroideas
- EEG, IEF sangre
- Perfil de autoinmunidad, C ´, Ig
- Marcadores tumorales (mujer)
- Serología de Lúes y VIH

SIN ALTERACIONES

EEG: actividad de fondo constituida predominantemente por **ritmos rápidos** escasamente reactivos y un área de **lentificación focal** en región **temporal izquierda** con ocasional **actividad aguda entremezclada**. Se identifican esporádicas ondas agudas de morfología trifásica.



Punción Lumbar

Glucosa (LCR)	66	mg/dl	[40 - 70]
^ Lactato (LCR)	1.7	mmol/l	[1.1 - 2.4]
Proteínas (LCR)	0.31	g/l	[0.15 - 0.45]
^ Hematíes (LCR)	115	céls/μL	
^ Leucocitos (LCR)	3	céls/μL	[0 - 10]
^ Xantocromía (LCR)	Líquido no Xantocrómico.		

- Gram y cultivo negativos

Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda:

- Detección de la **proteína 14-3-3** en Líquido Cefalorraquídeo. Prueba de Harrington: POSITIVA.
- **Secuenciación PRNP:** No se ha detectado mutación patogénica. Codón 129 homocigoto Metionina/Metionina (M/M).



CRITERIOS ECJ

Definite:

Progressive neuropsychiatric syndrome and neuropathological or immunocytochemical, or biochemical confirmation

Probable:

I + two of II and typical EEG*

or

I + two of II and typical brain MRI†

or

I + two of II and positive CSF 14-3-3

or

progressive neuropsychiatric syndrome and positive RT-QuIC in CSF or other tissues

+ exclusion of other causes in complete diagnostic workup

Possible:

I + two of II + duration <2 years

I

Rapidly progressive cognitive impairment

II

A. Myoclonus

B. Visual or cerebellar disturbance

C. Pyramidal or extrapyramidal signs

D. Akinetic mutism

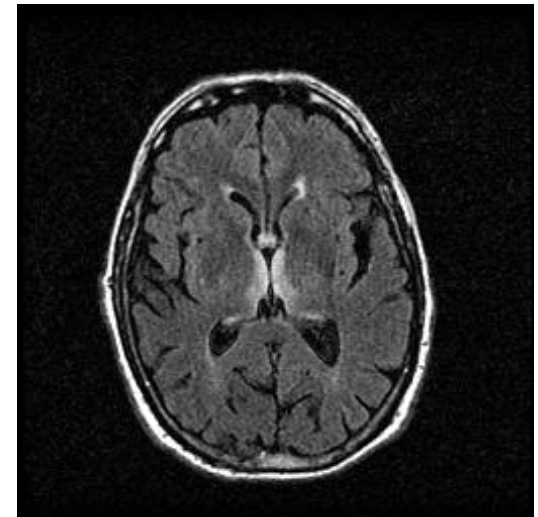
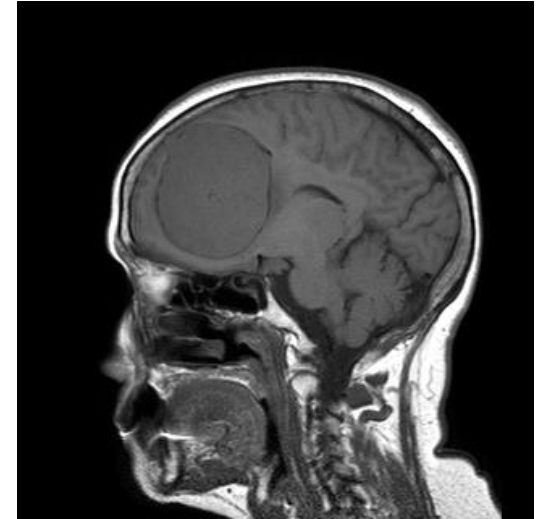
Figure 2: Diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

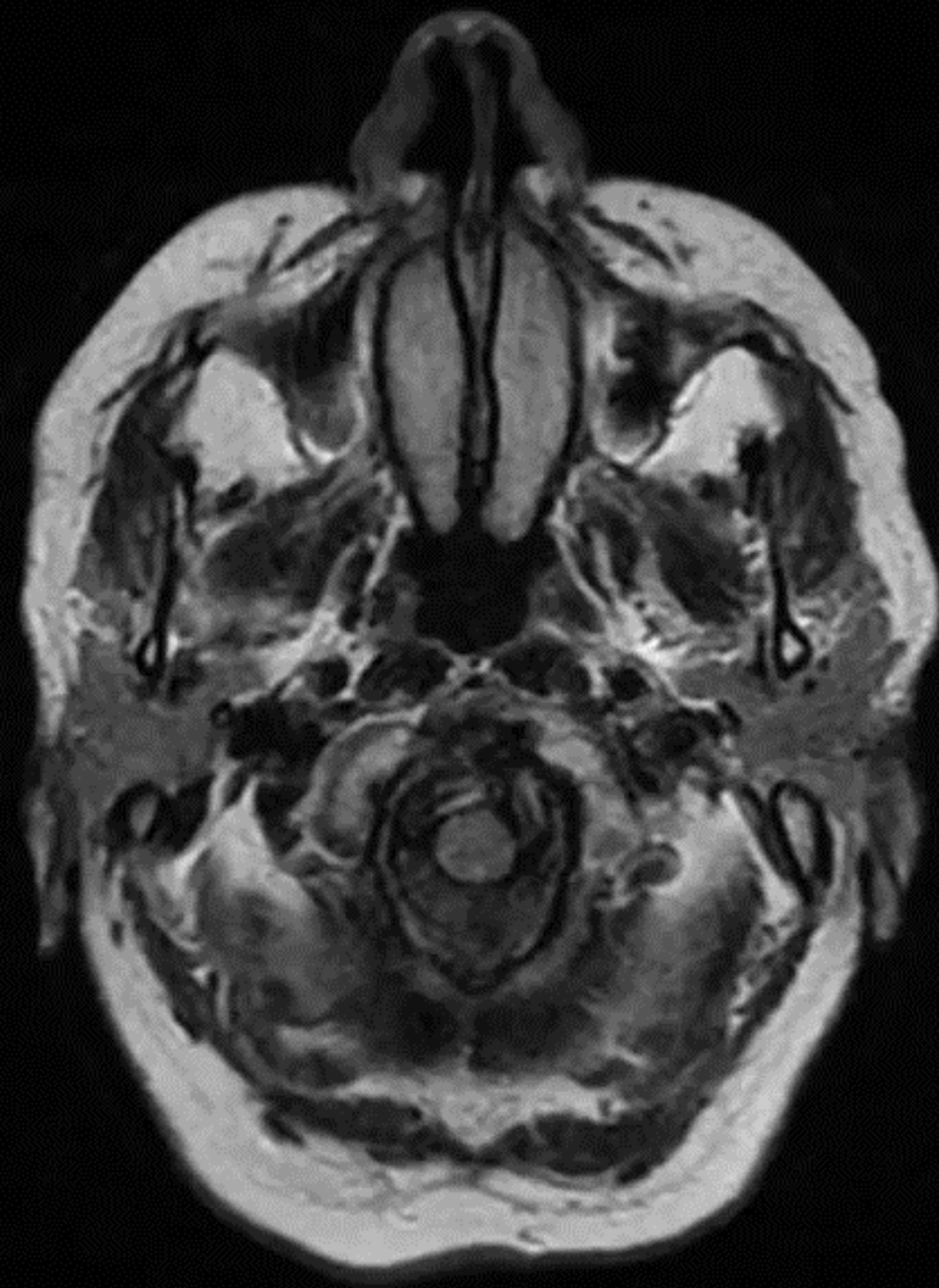
RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO EN ENF. CREUTZFELDT-JAKOB

PRUEBA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
RM CRANEAL	80-98%	74-98%
EEG	45-64%	80-91%
Proteína 14-3-3	70-92%	75-85%
RT- QuIC	73-89% (1ª Gen.) 92-97% (2ª Gen.)	99-100%

Neuroimagen en el estudio de la patología degenerativa del SNC

- Excluir **lesiones** estructurales
- Identificar **patrones** específicos de cada enfermedad degenerativa
- Monitorizar **ARIA**





Agradecimientos

- Servicios de Neurología, Radiología y Medicina Nuclear
- Hospital Universitario Doce de Octubre



