



**Subtipos de enfermedad de Alzheimer: atrofia cerebral frente a patología relacionada con tau en técnicas de neuroimagen.**

Alumna: Aida M<sup>a</sup> Figueroa Lamas

Tutor: Dr. José D. Barroso Ribal

Cotutor: Dr. Daniel Ferreira Padilla

Trabajo Final de Master. Master Universitario en Psicología General Sanitaria por la Universidad de la Laguna.

Curso académico: 2018-2019

## Resumen

Existen subtipos de la Enfermedad de Alzheimer (EA) según la distribución de patología tau y atrofia cerebral. Sin embargo, se desconoce cómo éstos concuerdan entre sí. Nuestro objetivo fue identificar estos subtipos mediante resonancia magnética (RM) y Tau-PET, y estudiar la asociación entre ambos. Incluimos 173 individuos (83 eran amiloide positivos: controles, deterioro cognitivo leve, y demencia). Usamos el ratio hipocampo-corteza asociativa para clasificar los tres subtipos: predominantemente límbico (LP), preservación del hipocampo (HS) y EA típica. Encontramos que el subtipo más frecuente es el EA típico, mientras que LP y HS son menos frecuentes. La correspondencia entre subtipos de tau y RM fue baja, pero observamos una correlación entre el índice hipocampo-corteza medido con RM y la localización de patología tau en hipocampo, amígdala, accumbens, putamen, y corteza temporal. En conclusión, nuestros datos preliminares muestran cierta correspondencia entre el predominio de atrofia hipocampal y la localización de tau en regiones prototípicas de la EA. Esta correspondencia es débil probablemente debido a que la patología tau precede la atrofia en varios años. Nuestros hallazgos deben ser confirmados en estudios futuros incluyendo datos longitudinales y mayor número de participantes en fases sintomáticas de la EA.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer; subtipos; atrofia; patología tau; biomarcadores; heterogeneidad.

## Abstract

Subtypes of Alzheimer's disease (AD) can be discriminated according to the distribution of tau pathology and cerebral atrophy. However, it is unknown the correspondence between both modalities. Our goal was to identify these subtypes using magnetic resonance imaging (MRI) and tau-PET, and study the correspondence between them. A total of 173 participants were included (83 positive amyloid: controls, mild cognitive disorder, and dementia). We use the hippocampus-associative cortex ratio to classify them into three subtypes: limbic predominant (LP), hippocampal sparing (HS), and typical AD. Results showed that the most frequent subtype was typical AD, while LP and HS were less frequent. Very low correspondence between subtypes of tau and MRI was found. However, an association between the ratio hippocampus-cortex in MRI and tau pathology was found in certain cerebral regions: hippocampus, amygdala, accumbens, putamen, and temporal cortex. In conclusion, our preliminary data establish some correspondence between the prevalence of hippocampal atrophy and the location of tau in typically-affected regions in AD. This correspondence is weak probably because tau pathology precedes atrophy in the course of the disease. Our findings should be confirmed including longitudinal data and larger samples of participants in symptomatic phases of AD.

Keywords: Alzheimer disease; subtypes; atrophy; tau pathology; biomarkers; heterogeneity.

## Introducción

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA) se ha basado generalmente en criterios orientados a los síntomas (McKhann et al,1984). Para mejorar la precisión diagnóstica, varios estudios han intentado desarrollar varios biomarcadores de Enfermedad de Alzheimer para complementar los criterios diagnósticos. Avances recientes han dado lugar a nuevos criterios diagnósticos para la EA, como por ejemplo los criterios diagnósticos para la EA del *National Institute of Aging and Alzheimer Association* (NIA-AA 2011 y 2018) donde se incluyen los biomarcadores de depósito de proteína  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A) medido en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o tomografía por emisión de positrones (PET), biomarcadores de patología tau asociada a ovillos neurofibrilares (proteína tau fosforilada en LCR o tau-PET), y biomarcadores de neurodegeneración inespecífica (por ejemplo atrofia en neuroimagen medida con resonancia magnética, RM). Por lo tanto, los biomarcadores se han convertido en un componente esencial de la investigación de la EA. Jack et al. (2016), proponen un esquema de clasificación descriptivo para estos biomarcadores, el sistema "A / T / N" en el que los biomarcadores de EA se dividen en 3 categorías binarias: "A" se refiere al valor del biomarcador  $\beta$ -amiloide; "T", el valor de un biomarcador de tau y "N", biomarcadores de neurodegeneración. Cada categoría de biomarcadores se clasifica como positiva o negativa. Una puntuación individual puede aparecer como A + / T + / N<sup>-</sup>, o A + / T<sup>-</sup> / N<sup>-</sup>, etc.

Las personas con EA muestran tasas variables de deterioro cognitivo. La evidencia emergente vincula esta heterogeneidad con las diferencias en los biomarcadores subyacentes (Risacher et al., 2017). Entre los biomarcadores de lesión neuronal, la atrofia del hipocampo y cortezas asociativas revelados por imágenes de RM

se considera el patrón regional típico de atrofia cerebral en la EA (Whitwell y et al., 2012). Los biomarcadores de neurodegeneración basados en RM se están utilizando más ampliamente en la práctica clínica, ya que se estima que la probabilidad de tener EA aumenta si el biomarcador basado en RM es positivo o disminuye si es negativo (Byun y et al., 2015).

Estudios sobre este tema (Byun et al., 2015; Risacher et al., 2017), han definido subtipos de EA a través de imágenes de RM, y han estudiado las diferencias entre estos subtipos en la presentación clínica y en su progresión. En el artículo de Risacher et al. (2017), se identificaron 3 subtipos: enfermedad de Alzheimer típica (con atrofia hipocampal y corteza asociativa), y dos subtipos atípicos: con preservación del hipocampo, y el de predominio límbico. El subtipo con preservación del hipocampo presentaba peor rendimiento en las funciones ejecutivas, en general eran más jóvenes que los otros dos subtipos, y se observó una mayor progresión en los déficits cognitivos.

En el artículo de Byun et al. (2015), a diferencia del de Risacher et al. (2017), se utiliza un grupo control para controlar el efecto de la edad y el sexo sobre la atrofia cerebral. En este caso se encuentran 4 subtipos, el típico (con atrofia del hipocampo y corteza asociativa), y tres atípicos: sólo con atrofia del hipocampo (predominio límbico), sólo con atrofia cortical (preservación del hipocampo), y el último sin atrofia ni en el hipocampo ni en la corteza. En comparación con el grupo control todos los subtipos presentaron presencia de neuropatología medida a través del LCR. Al igual que en el artículo de Risacher et al. (2017), se encontraron diferencias en el deterioro cognitivo y en la progresión de la enfermedad. Los subtipos con atrofia del hipocampo mostraron un deterioro más grave en el dominio de la memoria, mientras que los subtipos con atrofia cortical mostraron un deterioro mayor en las funciones

ejecutiva. Además, los subtipos que carecen de atrofia cortical tuvieron tasas de progresión más lentas que los subtipos con atrofia cortical. El subtipo sin atrofia tuvo la progresión más lenta de todos los subtipos. En contraste, el subtipo con atrofia cortical, mostró el declive cognitivo más rápido de todos los subtipos, lo que sugiere una asociación entre la progresión y el grado de atrofia al inicio del estudio.

Existen diversos estudios que han estudiado los subtipos a través de RM (Byun et al., 2017; Risarcher et al., 2015). Recientemente se ha publicado un estudio en el que utilizan la tau-PET para definir los subtipos de EA (Whitwell et al., 2018). Sin embargo, aún no se conoce cuál es la correspondencia entre los subtipos identificados a través de RM y los subtipos identificados con tau-PET.

En nuestro estudio los objetivos son:

(1) Identificar los subtipos de EA a través de imágenes de RM, atendiendo al patrón de atrofia cerebral; (2) Estudiar la presencia y localización de patología tau en los subtipos de EA basados en RM; (3) Identificar los subtipos de EA a través de imágenes de PET, atendiendo al patrón de depósito de proteína tau; (4) Estudiar la presencia y localización de atrofia en los subtipos de EA basados en tau; Esperamos encontrar diferentes subtipos de EA que se diferencian en la localización de la atrofia cerebral medida a través de RM, y en la localización de tau medida a través de PET. Además, los diferentes subtipos de EA tendrán diferentes características demográficas y clínicas. Existirá cierto acuerdo entre los subtipos basados en RM y los subtipos basados en tau, pero existirán asimismo diferencias relacionadas con aspectos metodológicos, así como con el hecho de que la patología tau se acumula años antes que se observe atrofia cerebral (Jack et al., 2013).

## Método

### Muestra

La muestra está compuesta de 173 sujetos extraídos de la base de datos de la *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) ([www.adni.loni.usc.edu](http://www.adni.loni.usc.edu)). Se han seleccionado estos sujetos porque contaban con imágenes de RM y de tau medidas con PET. Por lo tanto, en nuestro estudio la base de datos está compuesta por sujetos cognitivamente normales (n=139), sujetos con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (n=20), y con diagnóstico de EA (n=14). La muestra se ha dividido a su vez en diferentes diagnósticos según la presencia de amiloide cerebral: sujetos con EA y amiloide positivo (n= 14), con DCL y amiloide positivo (EA prodrómico, n=20), cognitivamente normales con amiloide positivo (EA preclínica, n=49) y cognitivamente normales con amiloide negativo (controles sanos, n=90). Por tanto, la disponibilidad de la prueba de amiloide en PET también fue un criterio de selección para este estudio. Se excluyeron sujetos con DCL y EA amiloide negativos.

Criterios de inclusión y exclusión generales de la base de datos ADNI:

Los criterios de inclusión para los sujetos cognitivamente normales en ADNI son:

- MMSE normal (puntuaciones entre 24 y 30).
- CDR de 0.
- Ausencia de depresión, DCL o demencia.

Para el grupo de DCL:

- Puntuaciones entre 24 y 30 en MMSE.
- CDR de 0,5.

- Pérdida de memoria objetivada, cognición general y funcionalidad relativamente conservada.
- Ausencia de demencia.

Para EA:

- Puntuaciones en MMSE entre 20 y 26.
- CDR de 0,5 o 1,0.
- Cumplir criterios de EA probable según lo definido por el *National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS y ADRDA).

Criterios de exclusión:

- Los que no se realizaron el estudio de RM, tau PET o amiloide PET.
- Presencia de otros trastornos neurológicos.
- Depresión.
- Antecedentes de diagnóstico psiquiátrico.
- Antecedentes de dependencia de alcohol u otras sustancias en los últimos 2 años.
- Menos de 6 años de educación.
- No hablar inglés o español fluido.

## **Procedimiento**

Para obtener los datos se han utilizado:

Medidas de tau-PET:

Se usó el marcador AV-1451: inyección de 370 MBq (10.0 mCi)  $\pm$  10%, escaneo durante 30 min (6 intervalos de 5 min) a los 75-105 min post-inyección.

Medidas de MRI:

Los datos de MRI incluyen imágenes en T1 (MP-RAGE), obtenidas mediante un protocolo estandarizado de RM de 3 Tesla del estudio ADNI-2 y ADNI-3: escaneos en 3D ponderados (o equivalentes) adquiridos a intervalos regulares, con una resolución de voxel 1x1x1. Todas las imágenes de RM ponderadas en T1 utilizadas se segmentaron automáticamente utilizando FreeSurfer versión 6.0 para realizar mediciones regionales volumétricas intracraneales, en el hipocampo y cortezas cerebrales basadas en el atlas de Desikan-Killiany. Posteriormente se realiza la inspección visual y la corrección manual de los errores de segmentación para llevar a cabo la exclusión de los casos que presenten mala calidad en la segmentación.

Medidas clínicas:

Se utilizarán las siguientes medidas clínicas: MiniMental State Examination (MMSE) y Clinical Dementia Rating (CDR).

### **Análisis estadísticos**

El algoritmo que se utilizó para realizar la clasificación de los participantes amiloide positivo (n=83) en subtipos está basado en el algoritmo original de Murray et al., (2011), e incluye los siguientes pasos:

En primer lugar, se definieron las regiones de interés (ROI) incluyendo hipocampo y corteza asociativa, en función de las regiones utilizadas en estudios previos en los que los ovillos neurofibrilares (NFT) se contabilizaron para la clasificación neuropatológica de la EA: estas son la ROI del hipocampo, obtenida a través de la suma de los volúmenes de hipocampos derecho e izquierdo, y tres ROI corticales que incluyen la ROI frontal resultado de la suma del giro frontal medio derecho e izquierdo, la ROI temporal como la suma de los giros temporal superior

derecho e izquierdo, y la ROI parietal de la suma de las cortezas parietales inferiores derecha e izquierda. El volumen de cada ROI se ajustó por el volumen intracraneal (ICV), para obtener volúmenes corregidos por el tamaño de la cabeza. Esto se hizo con la fórmula descrita en Voevodskaya et al. (2014) a partir del cálculo de valores beta estandarizadas a partir del grupo control amiloide negativo, y utilizando la media y puntuaciones directas a corregir de los participantes con amiloide positivo. En esta fórmula se incluyó también las variables de edad y sexo (mismo procedimiento calculando betas estandarizadas a partir del grupo control).

A continuación, se calculó la relación (ratio) entre el volumen total de la ROI del hipocampo y el volumen total de las ROI corticales. Una vez hecho esto se calcularon los percentiles 25 y 75 de este ratio y todos aquellos sujetos en los que la relación entre la media del hipocampo con la media cortical se encontraba por debajo del percentil 25 se clasificaron como subtipo de predominio límbico (LP, del inglés *Limbic Predominant*), mientras que los que se encontraban por encima del percentil 75 se clasificaron como subtipo con preservación del hipocampo (HS, del inglés *Hippocampal Sparing*). Aquellos sujetos que se situaban entre el percentil 25 y 75 se clasificaron como EA típica. Posteriormente se realizó una corrección de dicha clasificación usando la mediana del hipocampo y de la ROI cortical para compensar las diferencias individuales, así como individuos con nivel de atrofia o depósito tau extremadamente alto o extremadamente bajo. Esta corrección evita que por ejemplo los casos con muy ligera atrofia o patología tau muy leve queden clasificados de una manera inadecuada.

Para estudiar las diferencias entre los subtipos en las diferentes variables clínicas, demográficas, de RM y de tau-PET, se realizó la prueba de Kruskal Wallis. En

aquellos análisis donde se encontraron diferencias significativas se realizaron comparaciones post-hoc usando el test de Mann Whitney, para identificar que grupos son los que presentan diferencias significativas. Para investigar la correspondencia entre los dos métodos utilizados para la identificación de los subtipos, utilizamos tablas de contingencia. Finalmente, para estudiar la asociación entre el continuo del hipocampo-corteza en RM y las variables regionales de tau se utilizaron correlaciones de Pearson. Se repitió el mismo procedimiento para estudiar la asociación entre el índice de hipocampo-corteza medido en tau y todas las variables regionales medidas con RM. En este caso se utilizan correlaciones semiparciales, utilizando como covariable el volumen intracraneal total.

## **Resultados**

### **Descripción de la muestra**

La muestra cuenta con 173 sujetos con edades comprendidas entre 55,8 y 90,1, la media de edad es 71,3, de los cuales 99 son mujeres y 74 hombres.

### **Frecuencia de los subtipos de RM y tau-PET**

Del total de los sujetos amiloide positivos (n=83), 64 quedaron clasificados en el subtipo de EA típico, 9 como LP y 10 como HS, utilizando las medidas de RM. Por otro lado, utilizando las medidas de tau-PET, 65 se clasificaron como EA típico, 8 LP y 10 HS. En la tabla 1 podemos observar que utilizando los subtipos identificados con RM, el 75,5 % de controles amiloide positivos tienen el patrón de atrofia EA típico, 8,2% tienen el patrón LP y 16,3% el HS. En el caso de los sujetos con diagnóstico de DCL

amiloide positivos el 80% de sujetos son EA típica, 10% son LP y 10% HS. Por último, el 78,6% de sujetos con EA amiloide positivos son EA típica, 21,4% son LP y 0% HS.

Tabla 1

*Correspondencia entre Diagnóstico y subtipos de RM*

		Subtipos con RM			Total
		EA típica	LP	HS	
Diagnóstico	Controles amiloide positivo	37	4	8	49
	DCL amiloide positivo	16	2	2	20
	EA amiloide positivo	11	3	0	14
Total		64	9	10	83

Cuando se realiza el mismo procedimiento con los subtipos medidos con tau, el 79,6% de controles amiloide positivos tienen un patrón de distribución de tau característico de EA típico, 8,1% son LP y 12,3% son HS. De los DCL amiloide positivos el 85% son EA típica, 10% son LP y 5% son HS. En el caso de los EA amiloide positivo el 64,3% son EA típica, 14,3% son LP y 21,4% son HS (ver tabla 2).

Tabla 2

*Correspondencia entre diagnóstico y subtipos con Tau*

		Subtipos con Tau			
		EA típica	LP	HS	Total
Diagnóstico	Controles amiloide positivo	39	4	6	49
	DCL amiloide positivo	17	2	1	20
	EA amiloide positivos	9	2	3	14
Total		65	8	10	83

**Caracterización de los subtipos de RM y tau**

Los subtipos de RM no mostraron diferencias significativas en las variables demográficas edad ( $p=0,662$ ) y sexo ( $p=0,766$ ), ni en las variables clínicas, incluyendo el APOE  $\epsilon 4$  status ( $p=0,322$ ), CDR ( $p=0,561$ ) y MMSE ( $p=0,411$ ). No obstante, observamos que la media de edad era superior en el subtipo de EA típica, y que había un mayor número de mujeres en los subtipos típico y LP, mientras que en HS encontramos el mismo número de mujeres que hombres. Hay un mayor porcentaje de portadores del alelo  $\epsilon 4$  en el subtipo LP, los cuales tienen el peor rendimiento en el MMSE, mientras que la puntuación más alta en CDR se da en la EA típica. Las medias y desviaciones típicas de la variable edad y MMSE así como la distribución según el sexo, APOE y la puntuación en CDR se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

*Descriptivos variables demográficas y clínicas según los subtipos de RM*

	EA típica n= 64	LP n=9	HS n= 10	p valor	
EDAD (media y DT)	72,853 (6,7716)	70, 211 (6,5676)	72,200 (6,0829)	p=0,662	
SEXO	Hombre	42,2%	33,3%	50%	p=0,766
	Mujer	57,8%	66,7%	50%	
APOE e4 carriers	54,68%	88,8%	40%	p= 0,322	
CDR global	Score 0	53,96%	44,44%	66,66%	p= 0,561
	Score 0,5	30,16%	44,44%	33,33%	
	Score 1	12,69%	11,11%	0%	
	Score 2	3,17%	0%	0%	
MMSE (media y DT)	26,8125 (4,50353)	26,000 (3,77492)	28,6000 (1,26491)	p= 0,411	

Los subtipos clasificados según tau tampoco mostraron diferencias significativas en las variables demográficas edad ( $p=0,275$ ) y sexo ( $p=0,664$ ) y clínicas incluyendo el APOE  $\epsilon 4$  status ( $p=0,661$ ), CDR ( $p=0,561$ ) y MMSE ( $p=0,245$ ). No obstante, observamos que la media de edad más alta se encontró en el subtipo de LP, en el que hay el mismo número de mujeres que de hombres. En los otros dos subtipos (HS y EA típica) se encuentra una mayor proporción de mujeres. Existe un mayor porcentaje de portadores del alelo  $\epsilon 4$  en LP, mientras que el peor rendimiento en el MMSE lo encontramos en el subtipo de HS. Las medias y desviaciones típicas de la variable edad y MMSE así como la distribución según el sexo, APOE y CDR se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

*Descriptivos variables demográficas y clínicas según los subtipos de Tau*

	Typical AD n= 65	LP n=8	HS n= 10	p valor
EDAD (media y DT)	72,091 (6,2793)	76, 438 (7,4970)	71,910 (6,0829)	p=0,275
SEXO	Hombre	43,1%	50%	p=0,664
	Mujer	56,9%	50%	
APOE e4 carriers	60%	62,5%	30%	p=0,661
CDR global	Score 0	53,96%	50%	p= 0,561
	Score 0,5	31,74%	37,5%	
	Score 1	12,69%	12,5%	
	Score 2	1,58%	0%	
MMSE (media y DT)	27,2615 (3,91821)	27,1250 (2,58775)	24,7000 (6,29020)	p= 0,245

**Correspondencia entre subtipos de RM y tau-PET**

En la tabla 5 se muestra la correspondencia entre los subtipos medidos con RM y con Tau. Se observa que del total de 64 sujetos clasificados con EA típica en RM, 51 son clasificados como EA típica en Tau, 4 como LP y 9 como HS. De los 9 sujetos clasificados como LP en RM, 6 se clasifican como EA típica, 2 como LP y 1 como HS en tau. Por último, de los 10 sujetos clasificados como HS en RM, 8 quedan clasificados como EA típica, 2 como LP y ninguno como HS en tau.

Tabla 5

*Correspondencia entre subtipos de RM y Tau*

Subtipos RM	Subtipos Tau			
	EA típica	LP	HS	Margen activo
EA típica	51	4	9	64
LP	6	2	1	9
HS	8	2	0	10
Margen activo	65	8	10	83

**Distribución de patología tau en los subtipos de RM; patrones de atrofia en los subtipos de tau**

Posteriormente se analizaron las medidas de tau en las diferentes regiones cerebrales (ver tabla 6) con el fin de comprobar si existen diferencias en la localización de patología tau entre los diferentes subtipos clasificados en función de la RM. Los resultados obtenidos informan que no se encuentran diferencias significativas entre los 3 subtipos clasificados con RM en ninguna de las regiones analizadas.

Por otro lado, se realizaron análisis similares para comprobar si existen diferencias entre los subtipos de tau en el volumen cerebral de las regiones medidas con RM. En este caso únicamente se obtuvieron diferencias significativas en el giro supramarginal izquierdo ( $p < 0,05$ ). El análisis post-hoc muestra que las diferencias en dicha región se encuentran entre los subtipos EA típica y HS ( $p < 0,05$ ), teniendo un mayor volumen en esta región el subtipo EA típica.

Debido a la ausencia de diferencias significativas y al reducido poder estadístico dado el tamaño de los grupos LP y HS, decidimos diseñar otra alternativa para investigar la patología tau en los subtipos de RM, y el patrón de atrofia en los subtipos de tau-PET. En lugar de estratificar en tres subtipos los ratios de volumen y tau en hipocampo frente corteza asociativa, decidimos utilizar los ratios como variables continuas y estudiar las correlaciones entre estos ratios y las variables de RM y tau-PET. Los ratios de hipocampo/corteza tanto en RM como en tau, una vez estratificados en los tres subtipos, presentan una distribución que no está balanceada y dos de los grupos tienen un tamaño muy reducido, como se observó en los resultados anteriormente comentados. Usar el índice como continuo elimina este problema y permite igualmente investigar si la atrofia o tau es de predominio hipocampal (LP), cortical (HS) o es balanceado (EA típico).

Por lo tanto, hemos estudiado la relación entre el índice del hipocampo-corteza medido con RM y con Tau-PET y las diferentes variables regionales (ver tabla 6), los resultados muestran que no se obtienen correlaciones significativas entre el índice hipocampo-corteza de tau con las variables regionales de RM. Por otro lado, cuando se correlaciona el índice hipocampo-corteza de RM con las variables regionales de tau, se obtienen correlaciones significativas en las siguientes variables: putamen izquierdo ( $r = -.229^*$   $p = .037$ ), hipocampo izquierdo ( $r = -.266^*$   $p = .015$ ), hipocampo derecho ( $r = -.287^{**}$   $p = .008$ ), amígdala izquierda ( $r = -.317^{**}$   $p = .003$ ), amígdala derecha ( $r = -.375^{**}$   $p = .000$ ), área accumbens izquierda ( $r = -.225^*$   $p = .041$ ), corteza parahipocampal hemisferio izquierdo ( $r = -.231^*$   $p = .035$ ), corteza parahipocampal hemisferio derecho ( $r = -.233^*$   $p = .034$ ), ínsula hemisferio izquierdo ( $r = -.218^*$   $p = .048$ ), ínsula hemisferio derecho ( $r = -.220^*$   $p = .046$ ), corteza entorrinal hemisferio derecho ( $r = -.270^*$   $p = .014$ ),

inferotemporal hemisferio derecho ( $r = -.245^*$   $p = .026$ ), temporal medial hemisferio derecho ( $r = -.239^*$   $p = .029$ ).

Tabla 6

*Variables regionales medidas con RM y Tau-PET*

SUBCORTICALES (hemisferio derecho e izquierdo)	
Tálamo	
Núcleo Caudado	
Putamen	
Globo Pálido	
Hipocampo	
Amígdala	
Núcleo Accumbens	
SG subcortical	
LÓBULO FRONTAL (hemisferio derecho e izquierdo)	LÓBULO TEMPORAL (hemisferio derecho e izquierdo)
Giro Superior	Giro Superior
Giro Frontal Medio Rostral	Giro Medio
Giro Frontal Medio Caudal	Giro inferior
Pars Opercularis	Giro fusiforme
Pars triangularis	Corteza Transversal
Pars Orbitalis	Corteza Entorrinal
Giro Orbital Lateral	Corteza Parahipocampal
Giro Orbital Medial	Polo Temporal

Giro Precentral Giro Paracentral Polo Frontal Giro Cingulado Anterior Rostral Giro Cingulado Anterior Caudal	Ínsula
LÓBULO PARIETAL (hemisferio derecho e izquierdo)	LÓBULO OCCIPITAL (hemisferio derecho e izquierdo)
Giro superior Giro inferior Giro supramarginal Giro postcentral Precuña Giro Cingulado Posterior Giro Cingulado Istmo	Giro Lateral Corteza lingual Cuña Corteza Pericalcarina

### Discusión

En el presente estudio los objetivos eran identificar los subtipos de EA a través de imágenes de RM, atendiendo al patrón de atrofia cerebral. Dicho objetivo se ha cumplido y como resultado se han identificado 3 subtipos de EA: EA típica, HS y LP. Estos tres subtipos también se han identificado atendiendo a la distribución espacial de la proteína tau, cumpliendo así el tercer objetivo de nuestro estudio: identificar los subtipos de EA a través de imágenes de PET, atendiendo al patrón de depósito de proteína tau. Una vez identificados los diferentes subtipos los siguientes objetivos

planteados eran estudiar la presencia y localización de patología tau en los subtipos de EA basados en RM, y estudiar la presencia y localización de atrofia en los subtipos de EA basados en tau. Los resultados obtenidos no permiten identificar un patrón de atrofia cuando se comparan los tres subtipos identificados con tau, ni un patrón de localización de tau a través de los subtipos de RM. A pesar de ello, cuando se estudia la correlación entre el índice de hipocampo-corteza en RM con las diferentes regiones de tau, encontramos correlaciones significativas, lo que implica que sí existe correspondencia entre los subtipos de RM y la localización de patología tau. En concreto, atrofia predominantemente en el hipocampo correlaciona con mayor acúmulo de tau en áreas subcorticales (hipocampo, amígdala, núcleo accumbens izquierdo y putamen izquierdo), y en algunas áreas corticales del lóbulo temporal (en la corteza entorrinal derecha, corteza parahipocampal, ínsula y en el giro temporal medio e inferior derechos)

De los tres subtipos identificados, el que mostró una mayor prevalencia tanto en RM como en Tau es el EA típico. Dicho hallazgo coincide con lo encontrado en estudios previos (Byun et al., 2015; Josephs et al., 2015; Murray et al., 2011; Whitwell et al., 2012; Whitwell et al., 2018). Los dos subtipos atípicos (HS y LP), tienen una menor prevalencia que la EA típica, mientras que si los comparamos entre sí muestran frecuencias similares.

Los subtipos identificados se diferencian por la localización de la patología tau y la atrofia cerebral. En el caso de la EA típica estos biomarcadores se encuentran presentes tanto en el hipocampo como en la corteza. En el caso de HS se encuentra mayoritariamente en la corteza manteniéndose relativamente preservado el hipocampo, mientras que en el subtipo de LP se encuentran en mayor medida en el hipocampo.

Atendiendo al diagnóstico, observamos que los sujetos cognitivamente normales con amiloide positivo son los más frecuentes en la muestra. Como se ha demostrado en el estudio de Jack et al. (2013), los biomarcadores de EA presentan valores anormales antes de los primeros síntomas cognitivos de la enfermedad. Según la cascada de biomarcadores, la presencia de patología tau precede a la atrofia cerebral, para finalmente manifestarse los síntomas clínicos. Ello podría explicar que no encontremos correlación entre los subtipos clasificados según la patología tau y la atrofia en las diferentes regiones medidas con RM, ya que la mayor parte de la muestra pertenece al grupo diagnóstico de sujetos cognitivamente normales. Por el contrario, observamos una correlación significativa entre el patrón de atrofia y la distribución de la proteína tau. Estos resultados mostraron que los sujetos con atrofia predominantemente en el hipocampo mostraban niveles más altos de proteína tau en corteza entorrinal, amígdala, ínsula, corteza parahipocampal, el hipocampo, putamen izquierdo, área accumbens izquierda, inferotemporal y temporal medial. Dichos resultados pueden explicarse por el momento de la enfermedad (EA preclínica) ya que dichas regiones son prototípicas de la EA en los primeros estadios descritos por Braak, que describe que la neurodegeneración en la EA comienza en la corteza entorrinal (etapas de Braak I-II), después se extiende a regiones límbicas (etapa III-IV) y posteriormente a las neocorticales (V y VI) (Braak et al., 1991).

En otros estudios (Byun et al., 2015; Murray et al., 2011; Risacher et al., 2017; Whitwell et al., 2012) se ha demostrado que el subtipo con preservación del hipocampo es el subtipo con el inicio más temprano, mientras que el subtipo de EA típico y predominantemente límbico presentan un inicio más tardío de la enfermedad. En el estudio de Murray et al., han encontrado que el subtipo con preservación del hipocampo

tiene una progresión más rápida y agresiva mientras que el subtipo de EA de predominio límbico tiene un inicio más tardío y una progresión más lenta de la enfermedad. Así mismo, Murray et al. (2011), también han revelado diferencias en la distribución de sexo, siendo el subtipo de EA predominantemente límbico más frecuente en mujeres, y el subtipo con preservación del hipocampo más frecuente en hombres. Por el contrario, en nuestro estudio no se han encontrado diferencias significativas en edad y sexo entre los subtipos de RM y tau. Esto puede ser debido al reducido tamaño de la muestra, ya que contamos con un número reducido de sujetos clasificados en los dos subtipos menos frecuentes (LP y HS). No obstante, observamos que la media de edad más alta se encontró en el subtipo de LP tanto en RM como en tau, en cuanto al sexo tanto en el subtipo de EA típico como LP clasificados con RM encontramos una mayor proporción de mujeres, mientras que en el subtipo de HS hay el mismo número de mujeres que de hombres, resultados que concuerdan con los encontrados por Murray et al. (2011). Por otro lado, en los subtipos medidos con tau hay más frecuencia de mujeres en los subtipos de EA típica y HS, existiendo la misma proporción de ambos sexos en el subtipo de LP. Dichos resultados no van en la línea de los estudios comentados anteriormente. Esto puede ser debido a que los subtipos se han medido con técnicas de RM, mientras que en el único estudio donde se clasifican los subtipos con tau no se objetivan diferencias significativas por sexo (Whitwell et al., 2018).

Tampoco hemos encontrado diferencias en APOE entre los diferentes subtipos. En el estudio de Risarcher et al. (2017); se encontró menor frecuencia de sujetos portadores del alelo APOE  $\epsilon$ 4 en HS, mientras que en el estudio de Byun et al. (2015), no se encuentran diferencias significativas entre los grupos en APOE. Estos hallazgos

coinciden con nuestro estudio, en el que a pesar de no encontrar diferencias significativas entre los subtipos se observa que el subtipo con menor proporción de portadores del alelo  $\epsilon 4$  es el HS, mientras que el que tiene una mayor frecuencia es el LP.

En cuanto a las variables clínicas en nuestro estudio tampoco se encuentran diferencias significativas en CDR y MMSE entre los subtipos, hallazgo que coincide con los resultados del estudio de Byun et al. (2015).

### **Limitaciones**

La principal limitación de nuestro estudio es el reducido tamaño de la muestra. Este hecho conlleva que una vez realizada la clasificación en subtipos, el tamaño de los grupos sea limitado en los dos subtipos atípicos de la EA, estos son LP y HS, tanto en RM como en Tau. Esto reduce el poder estadístico dificultando la obtención de resultados significativos cuando se realizan comparaciones entre los diferentes subtipos y explicaría la falta de significación en variables como sexo, edad, APOE y medidas cognitivas.

Otra de las limitaciones es que atendiendo al diagnóstico la mayoría de los sujetos seleccionados pertenecen al grupo de sujetos cognitivamente normales con amiloide positivo. A pesar de que el interés está en estudiar los sujetos cognitivamente normales con evidencia de patología, para así poder realizar un diagnóstico temprano, esto dificulta encontrar correlaciones significativas entre el índice hipocampo-corteza de tau y las regiones de RM, ya que como se explicó anteriormente la patología tau se presenta antes que la atrofia medida con RM.

En cuanto a las limitaciones metodológicas, cabe destacar que las técnicas de RM y tau-PET son dos técnicas distintas y los datos se procesan y analizan de manera diferente. Esto puede repercutir en la frecuencia y clasificación de los diferentes subtipos.

Por último, el estudio de correlaciones entre los índices hipocampo-corteza para RM y tau-PET con todas las regiones de tau-PET y RM, respectivamente, es exploratorio y no se realizó ninguna corrección para múltiples tests, por lo que podría existir riesgo de error estadístico tipo I.

## **Conclusiones**

De nuestro estudio podemos concluir que existen diferentes subtipos de EA, que se pueden identificar atendiendo a las diferencias en la localización de patología tau y de la atrofia cerebral. Estos subtipos son EA típico, LP y HS. El subtipo más frecuente es el patrón EA típico. El hallazgo más novedoso en nuestro estudio es que existe una asociación entre la localización de la atrofia cerebral medida a través del índice de hipocampo-corteza en RM, y la presencia de patología tau en diferentes regiones. En particular, individuos con atrofia predominantemente en el hipocampo presentaron mayor patología tau en hipocampo, corteza parahipocampal, corteza entorrinal, amígdala, ínsula, corteza inferotemporal y temporal medial, putamen izquierdo, y accumbens izquierdo; y viceversa (individuos con atrofia predominantemente en corteza asociativa presentaron menor patología tau en dichas regiones).

Por lo tanto, a través de las técnicas de neuroimagen, atendiendo al índice hipocampo-corteza en RM y tau podemos realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad e identificar el subtipo de EA al que pertenece un sujeto antes de que se

presente los síntomas cognitivos. Esto podría ser relevante de cara a predecir la progresión de la enfermedad y establecer estrategias terapéuticas adaptadas a cada subtipo.

### Referencias

- Byun, M., Kim, S., Park, J., Yi, D., Choe, Y., Sohn, B., Choi, H., Baek, H., Han, J., Woo, J. and Lee, D. (2015). Heterogeneity of Regional Brain Atrophy Patterns Associated with Distinct Progression Rates in Alzheimer's Disease. *PLOS ONE*, 10(11), p.e0142756.
- Jack, C., Bennett, D., Blennow, K., Carrillo, M., Feldman, H., Frisoni, G., Hampel, H., Jagust, W., Johnson, K., Knopman, D., Petersen, R., Scheltens, P., Sperling, R. and Dubois, B. (2016). A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 87(5), pp.539-547.
- Jack, C., Knopman, D., Jagust, W., Petersen, R., Weiner, M., Aisen, P., Shaw, L., Vemuri, P., Wiste, H., Weigand, S., Lesnick, T., Pankratz, V., Donohue, M. and Trojanowski, J. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*, 12(2), pp.207-216.
- Josephs, K., Whitwell, J., Tosakulwong, N., Weigand, S., Murray, M., Liesinger, A., Petrucelli, L., Senjem, M., Ivnik, R., Parisi, J., Petersen, R. and Dickson, D. (2015). TAR DNA-binding protein 43 and pathological subtype of Alzheimer's disease impact clinical features. *Annals of Neurology*, 78(5), pp.697-709.
- LaPoint, M., Chhatwal, J., Sepulcre, J., Johnson, K., Sperling, R. and Schultz, A.

- (2017). The association between tau PET and retrospective cortical thinning in clinically normal elderly. *NeuroImage*, 157, pp.612-622.
- Leuzy, A., Chiotis, K., Lemoine, L., Gillberg, P., Almkvist, O., Rodriguez-Vieitez, E. and Nordberg, A. (2019). Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies—still a challenge. *Molecular Psychiatry*, 24(8), pp.1112-1134.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. and Stadlan, E. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), pp.939-939.
- Murray, M., Graff-Radford, N., Ross, O., Petersen, R., Duara, R. and Dickson, D. (2011). Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *The Lancet Neurology*, 10(9), pp.785-796.
- Petersen, R., Aisen, P., Beckett, L., Donohue, M., Gamst, A., Harvey, D., Jack, C., Jagust, W., Shaw, L., Toga, A., Tojanowki, J., Weiner, M. (2010). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Neurology*, 74, pp. 201-209.
- Risacher, S., Anderson, W., Charil, A., Castelluccio, P., Shcherbinin, S., Saykin, A. and Schwarz, A. (2017). Alzheimer disease brain atrophy subtypes are associated with cognition and rate of decline. *Neurology*, 89(21), pp.2176-2186.

Whitwell, J., Dickson, D., Murray, M., Weigand, S., Tosakulwong, N., Senjem, M., Knopman, D., Boeve, B., Parisi, J., Petersen, R., Jack, C. and Josephs, K. (2012). Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *The Lancet Neurology*, 11(10), pp.868-877.

Whitwell, J., Graff-Radford, J., Tosakulwong, N., Weigand, S., Machulda, M., Senjem, M., Schwarz, C., Spychalla, A., Jones, D., Drubach, D., Knopman, D., Boeve, B., Ertekin-Taner, N., Petersen, R., Lowe, V., Jack, C. and Josephs, K. (2018). [18F]AV-1451 clustering of entorhinal and cortical uptake in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 83(2), pp.248-257.