

XII Convegno



IL CONTRIBUTO DEI CENTRI PER I DISTURBI COGNITIVI E LE DEMENZE NELLA GESTIONE INTEGRATA DEI PAZIENTI

15-16 Novembre 2018

Studio sui biomarcatori nelle “demenze
atipiche”: proposta di un percorso
diagnostico

Dr. Gemma Lombardi- Prof. Sandro Sorbi
Università di Firenze





Studio osservazionale retrospettivo

Popolazione in studio (2014-2015)

Pazienti affetti da disturbo cognitivo in cui l'origine del disturbo rimaneva **incerta** dopo i risultati di una valutazione clinica standard (NPS+MRI/CT)

+

almeno **1 biomarcatore fisiopatologico** (CSF markers/amyPET)

1 biomarcatore topografico (FDG-PET)

(Dubois, B 2014)

+

Diagnosi definitiva al follow-up, assunta come gold-standard

Esclusione: soggetti con mutazione patogenetica, segni extrapiramidali rilevanti, elevato carico vascolare

Obiettivi

- Valutare se l'**accuratezza diagnostica** e la **confidenza diagnostica** si modificano sulla base del numero di step diagnostici eseguiti, considerando 3 differenti step diagnostici: CLINICO (CLIN), FISIOPATOLOGICO (PATHO), TOPOGRAFICO (FDG).
- Valutare se l'accuratezza e la confidenza diagnostica si modificano in modo diverso sulla base del percorso diagnostico intrapreso (percorso preferenziale)
- Valutare la **concordanza** diagnostica tra operatori nelle diagnosi effettuate
- Proporre un **percorso diagnostico ottimale**

Disegno dello studio

1

Selezione retrospettiva di casi atipici (n=45) che disponevano di 2 biomarcatori da parte di un **Neurologo X**

2

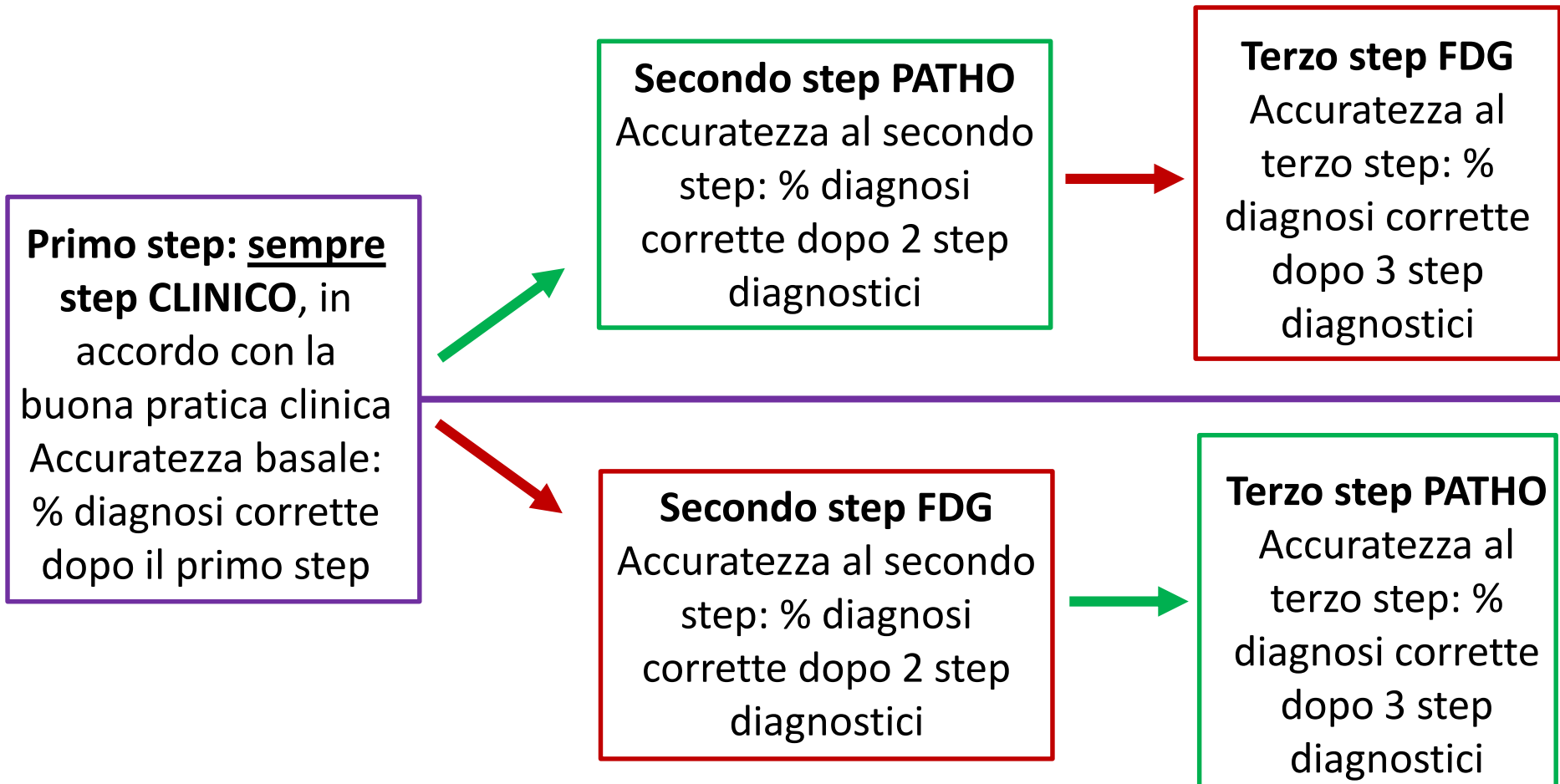
Ripetizione delle valutazioni diagnostiche dal **Neurologo 1 e 2** (N1 e N2) in cieco, secondo un ordine diverso degli step diagnostici; assegnazione di un valore di confidenza diagnostica (0-100) per ogni diagnosi

3

Calcolo dell'accuratezza e della confidenza diagnostica (ad ogni step) per ogni Neurologo; valutazione della concordanza diagnostica

**PROPOSTA DI UN PERCORSO
DIAGNOSTICO**

Disegno dello studio: 2 percorsi diagnostici alternativi



Descrizione del campione: diagnosi «definitive» nel gruppo atipici

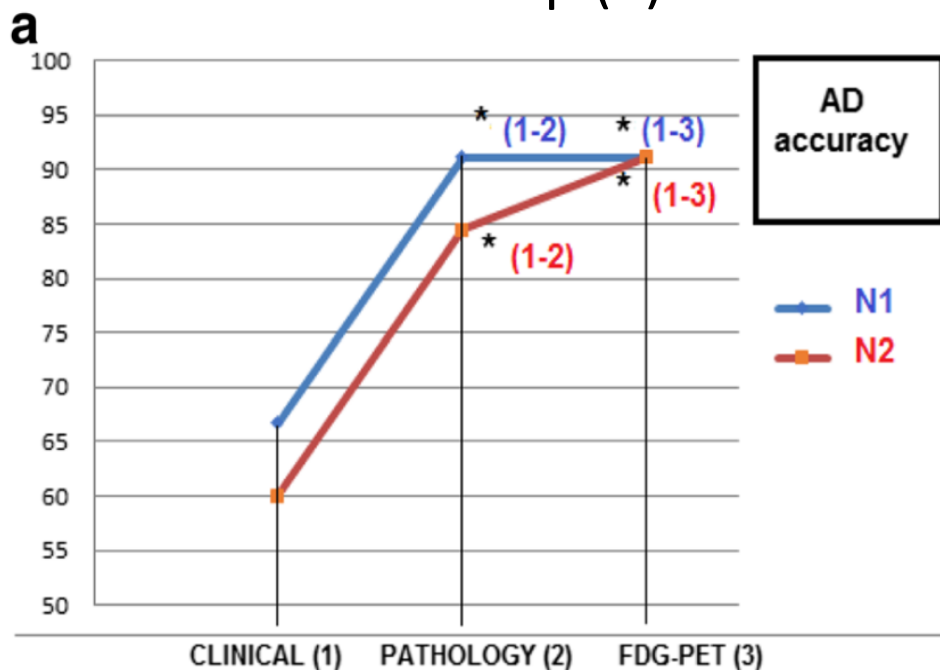
	AD (<i>n</i> = 32)	FTD (<i>n</i> = 10)	<i>p</i> value (AD-FTD)	UCD (<i>n</i> = 3)	Cutoff
Age at onset	66.47 ± 9.93	67.4 ± 8.47	> 0.05	59.33 ± 11.85	
Education	11.03 ± 5.81	7 ± 3.23	> 0.05	10 ± 6.81	
M/F	19/13	5/5	> 0.05	0/3	
MMSE	21.66 ± 4.32	22.60 ± 2.37	> 0.05	23 ± 3.46	< 24
FABit	12.66 ± 3.67	12.50 ± 3.42	> 0.05	15.17 ± 2.63	< 13.5
RAVL-IR	24.65 ± 9.87	21.43 ± 10.26	> 0.05	29.47 ± 7.52	< 28.53
RAVL-DR	2.96 ± 3.15	0.51 ± 1.45	0.03*	3.93 ± 1.08	< 4.69
Attentive Matrices	36.88 ± 13.31	34.31 ± 8.53	> 0.05	40.58 ± 4.65	< 31
Phonemic Fluency	26.16 ± 10.22	23.89 ± 9.77	> 0.05	24.55 ± 8.13	< 17.35
Semantic Fluency	28.05 ± 9.25	25.11 ± 13.18	> 0.05	35 ± 12.73	< 24

Informazioni in cieco per i Neurologi che effettuano retrospettivamente le valutazioni;
profili cognitivi simili tra i due gruppi principali AD e FTD

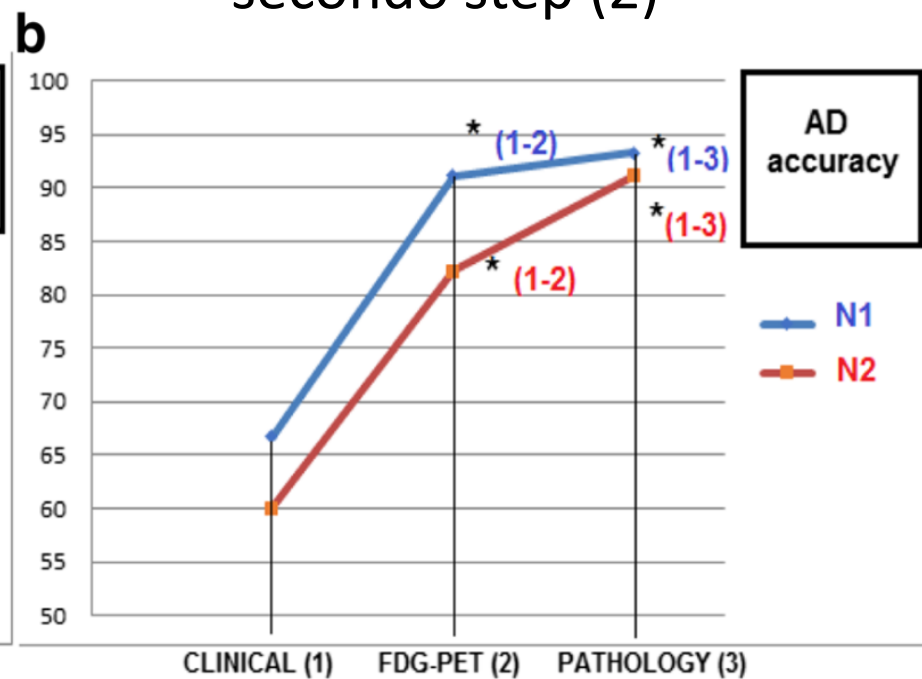
*Significance level $p < 0.05$ AD: Alzheimer's D.; FTD: FrontoTemporal D., UCD: Unclassified D.

Risultati: Accuratezza nel gruppo M. di Alzheimer (AD)

Percorso PATHO al secondo step (2)



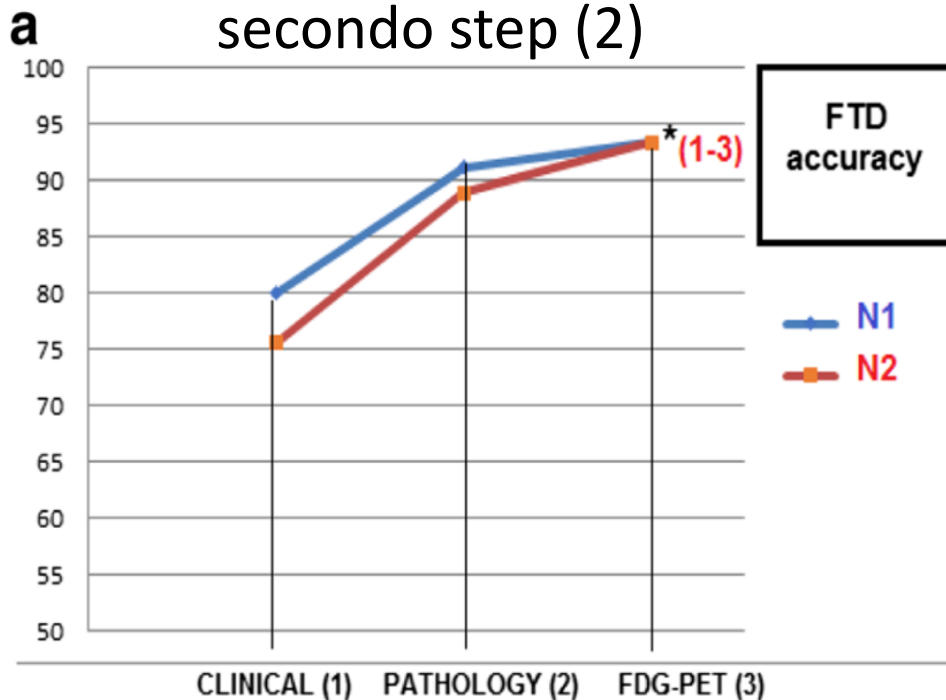
Percorso FDG al secondo step (2)



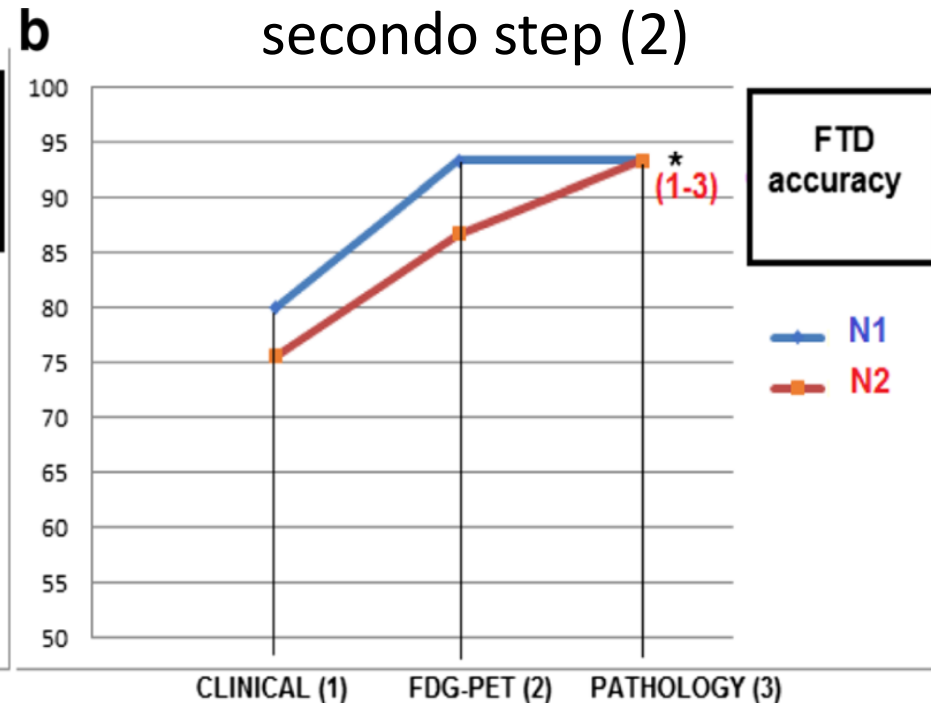
Guadagno in accuratezza: *1-2 per entrambi i Neurologi in entrambe le sequenze (* $p < 0,05$)

Risultati: Accuratezza nel gruppo D. Frontotemporale (FTD)

Percorso PATHO al
secondo step (2)



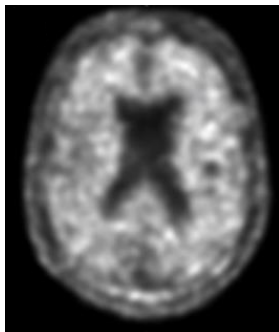
Percorso FDG al
secondo step (2)



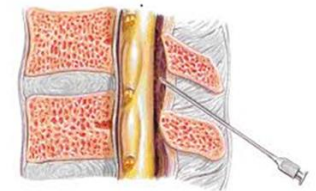
Guadagno in accuratezza: *1-3 in entrambe le sequenze solo per
Neurologo N2 (* $p < 0,05$)

Risultati: Confidenza diagnostica M. Di Alzheimer (AD)

AD (seq. CLIN- PATHO-FDG)	Friedman Test results	AD (seq CLIN- FDG-PATHO)	Friedman Test results
Confidence 1 (1) (N1=60%, N2=64%)	<div style="border: 2px solid purple; padding: 5px; display: inline-block;"> * Confidence (2) (3) for N1 and N2 </div> 2: N1 72%, N2 73% 3: N1 80%, N2 79% (*p<0,05)	Confidence 1 (1) (N1=60%, N2=64%)	* Confidence (3) for N1 and N2 2: N1 69%, N2 69% 3: N1 79%, N2 79%



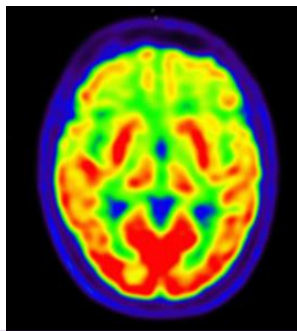
Guadagno in confidenza diagnostica:
lo step PATHO aumenta la confidenza
in AD per entrambi i Neurologi
rispetto al baseline a partire dal
secondo step



Risultati: Confidenza diagnostica

D. Frontotemporale (FTD)

FTD (seq. CL-PATHO-FDG)	Friedman Test results	FTD (seq CL-FDG-PATHO)	Friedman Test results
Confidence 1 (1) (N1=64%, N2=66%)	<div style="border: 2px solid purple; padding: 5px;"> *Confidence (2) (3) for N1 *Confidence (3) for N2 </div> 2: N1 71%, N2 70% 3: N1 81%, N2 81% (*p<0,05)	Confidence 1 (1) (N1=64%, N2=66%)	* Confidence (2)(3) for N2 2: N1 76%, N2 81% 3: N1 80%, N2 81%



Guadagno in confidenza diagnostica:
 lo step FDG aumenta la confidenza in
 FTD per entrambi i Neurologi a
 partire dal terzo step

Risultati: concordanza tra le risposte dei Neurologi

INTER-RATER AGREEMENT (Cohen's K): accordo dei 2 Neurologi su diagnosi corretta o scorretta

AD	Seq CLIN-PATHO-FDG	Seq CLIN-FDG-PATHO
step1	0.597	0.597
step2	0.841	0.675
step3	0.892	0.947

FTD	Seq CLIN-PATHO-FDG	Seq CLIN-FDG-PATHO
step1	0.604	0.604
step2	0.667	0.815
step3	0.861	0.872

>0.61
Accordo
buono

Risultati: concordanza in accuratezza dei Neurologi

INTER-RATER AGREEMENT (Cohen's K): accordo dei 2 Neurologi sulle diagnosi corrette

AD	Seq CLIN-PATHO-FDG	Seq CLIN-FDG-PATHO
step1	0.571	0.571
step2	0.692	0.433
step3	0.726	0.845
FTD	Seq CLIN-PATHO-FDG	Seq CLIN-FDG-PATHO
step1	0.487	0.487
step2	0.384	0.634
step3	0.643	0.643

>0.61
Accordo
buono

Sintesi risultati

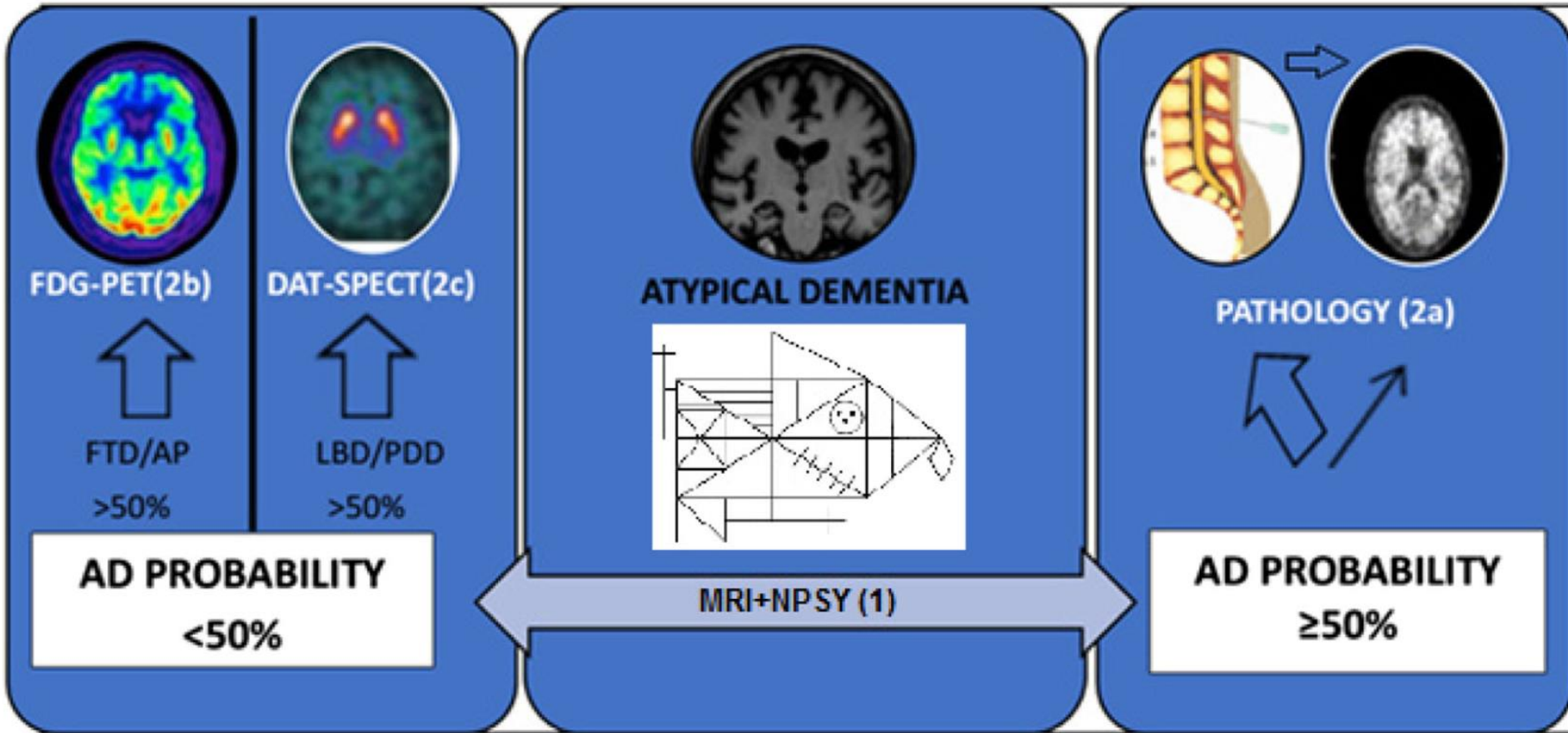
Per AD

- ↑ Accuratezza in entrambi i percorsi diagnostici allo step 2 per i 2 Neurologi;
- ↑ Confidenza diagnostica quando il secondo step è PATHO per i 2 Neurologi;
- ↑ Accordo su diagnosi corrette quando il secondo step è PATHO.

Per FTD

- ↑ Accuratezza solo dopo 3 step diagnostici per un Neurologo (N2);
- ↑ Confidenza diagnostica per entrambi i Neurologi dopo lo step FDG
- ↑ Accordo su diagnosi corrette quando il secondo step è FDG.

Proposta di un percorso diagnostico



AD: D. di Alzheimer; FTD: D. Frontotemporale, AP: parkinsonismo atipico, LBD: D. a corpi di Lewy, PDD: Parkinson-Demenza

CONCLUSIONI

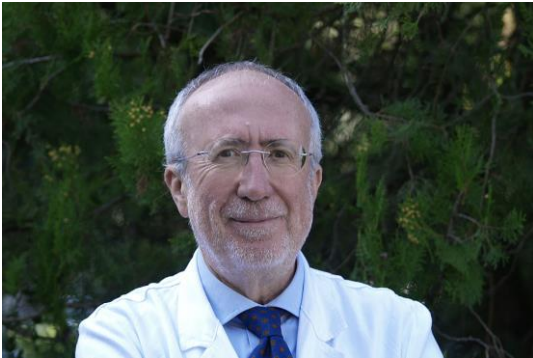
- 1) La disponibilità dei biomarcatori nelle valutazioni diagnostiche dei pazienti con demenza atipica aumenta significativamente i livelli di accuratezza, confidenza e concordanza diagnostica
- 2) La scelta del gold standard diverso dalla neuropatologia e l'inclusione dei biomarcatori CSF e amyloid PET in un'unica categoria rappresentano dei limiti dello studio (discordanza 10%)
- 3) Sulla base dei risultati dello studio e della conoscenza della letteratura è stato proposto un percorso diagnostico che suggerisce l'esecuzione di esami sulla base del maggior sospetto diagnostico

Bibliografia

- Lombardi G et al (2018) Biomarkers study in atypical dementia: proof of a diagnostic work-up. Neurological Sciences 39:1203-1210
- McKheit IG et al (2017) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB consortium. *Neurology* 89:88–100
- Mallik A, Drzezga A, Minoshima S (2017) Clinical amyloid imaging. *Semin Nucl Med* 47:31–43
- Guerra UP, Nobili FM, Padovani A, Perani D, Pupi A, Sorbi S, Trabucchi M (2015) Recommendations from the Italian interdisciplinary working group (AIMN, AIP, SINDEM) for the utilization of amyloid imaging in clinical practice. *Neurol Sci* 36:1075–1081
- Niccolini F, Politis M (2016) A systematic review of lessons learned from PET molecular imaging research in atypical parkinsonism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43:2244–2254
- Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, Engelborghs S, Lewczuk P, Perret-Liaudet A, Teunissen CE, Parnetti L (2014) The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's biomarkers standardization initiative. *Alzheimers Dement* 10:808–817
- Engelborghs S et al (2017) Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimers Dement* 8:111–126

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

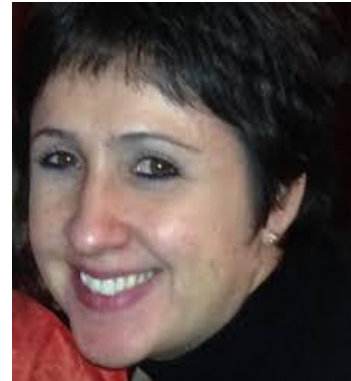
Prof. Sorbi



Io (Dott.ssa Lombardi)



Dott.ssa Polito



Prof. Nacmias



Dott.ssa Berti



Prof. Pupi

