



* I biomarcatori liquorali nell'Atrofia Corticale Posteriore e nell'Afasia Logopenica

Magnani Giuseppe*, Santangelo Roberto*, Coppi Elisabetta*,
Ferrari Laura*, Pinto Patrizia[°], Passerini Gabriella[§], Comi
Giancarlo*

VIII CONVEGNO UVA. 7 NOVEMBRE 2014. ROMA Istituto Superiore di Sanità.

*Dipartimento di Neurologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

[°]Dipartimento di Neurologia, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

[§]Laboraf, Istituto Scientifico San Raffaele Milano

*INTRODUZIONE

Evidenze sempre crescenti hanno dimostrato come l'afasia logopenica (lv-PPA) e l'atrofia corticale posteriore (PCA), rare patologie neurodegenerative, condividano le alterazioni patogenetiche della malattia di Alzheimer (AD).

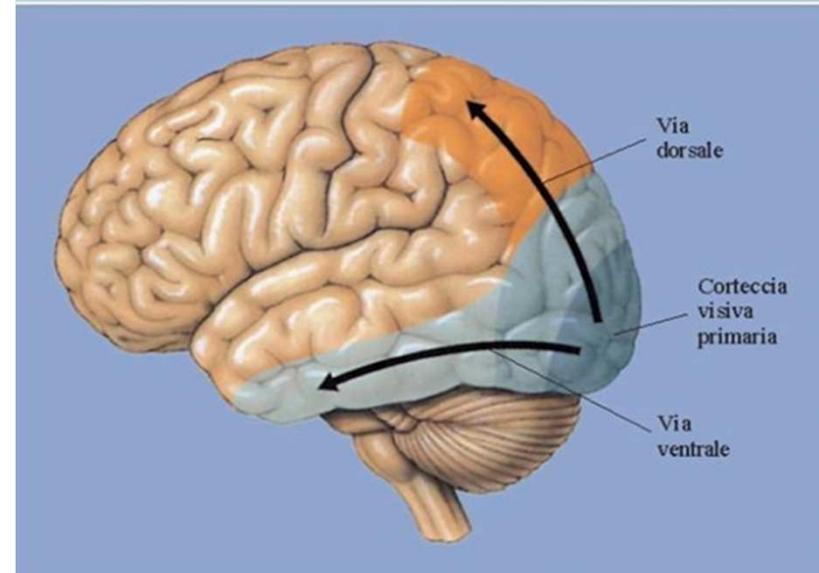
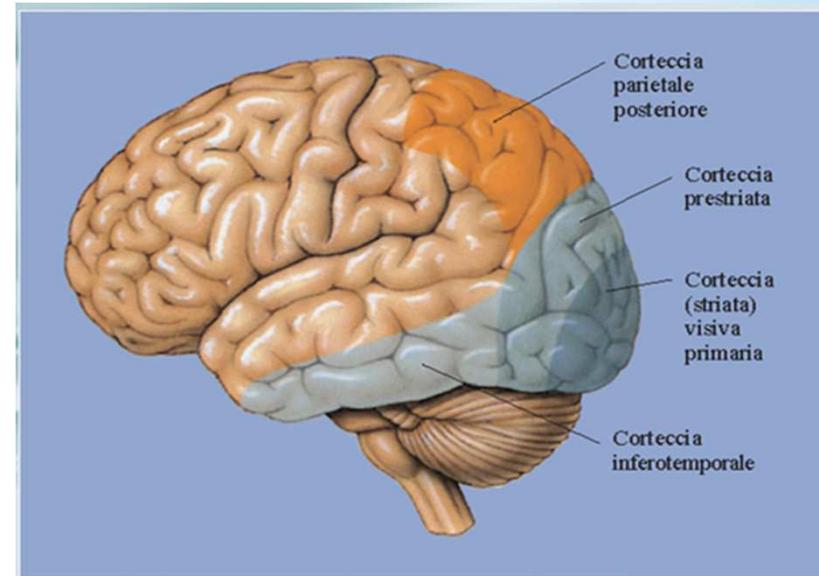
* lvPPA & PCA

La lv-PPA coinvolge primariamente il linguaggio e si caratterizza per difficoltà nel reperire “la singola” parola e nel ripetere frasi lunghe, mentre la comprensione e l’articolazione delle parole sono preservate. La PCA si caratterizza per un’atrofia progressiva delle regioni cerebrali posteriori con interessamento delle abilità visuo-spaziali, associate spesso a digrafia, discalculia, prosopagnosia.

I marcatori liquorali beta amiloide 1-42 ($A\beta_{42}$), proteina tau (tau) e tau fosforilata sulla treonina 181 (p-tau), spesso patologici in pazienti AD, potrebbero rivelarsi un utile strumento anche nella diagnosi di queste rare varianti.

* Atrofia Corticale Posteriore (PCA)

- * Deficit visuo-spaziali
- * Deficit visuo-percettivi
- * Disgrafia
- * Discalculia
- * Agnosia digitale
- * Disorientamento destra sinistra
- * Simultaneoagnosia
- * Atassia ottica
- * Aprassia oculomotoria
- * Memoria e criticità preservate



* AFASIA PRIMARIA PROGRESSIVA

L'afasia primaria progressiva (PPA) è una sindrome clinica caratterizzata da un deficit selettivo e progressivo a carico del linguaggio su base neurodegenerativa.

La PPA è suddivisa in tre varianti:

- Semantica (sv-PPA, *semantic variant of PPA*),
- Non fluente/agrammatica (nfv-PPA, *non fluent/agrammatic variant of PPA*)
- Logopenica (lv-PPA, *logopenic variant of PPA*)

* AFASIA PRIMARIA PROGRESSIVA

La sv-PPA e la nfv-PPA rientrano nello spettro della degenerazione lobare fronto-temporale (FTLD, *frontotemporal lobar degeneration*), mentre la lv-PPA è stata associata alla malattia di Alzheimer (AD, *Alzheimer disease*) di cui condivide i meccanismi patogenetici, come dimostrato da recenti studi clinico-patologici; pertanto, l'analisi dei biomarcatori liquorali dell'AD, quali beta amiloide-42 ($A\beta_{42}$), tau (tau) e tau fosforilata (p-tau), potrebbe rivelarsi un utile strumento nella diagnosi differenziale delle PPA.



Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia

Jonathan D. Rohrer, Martin N. Rossor, Jason D. Warren*

Dementia Research Centre, Department of Neurodegenerative Disease, UCL Institute of Neurology, University College London, Queen Square, London, United Kingdom

Received 21 October 2009; received in revised form 13 March 2010; accepted 17 May 2010

Abstract

Primary progressive aphasia (PPA) is a neurodegenerative disorder with language impairment as the primary feature. Different subtypes have been described and the 3 best characterized are progressive nonfluent aphasia (PNFA), semantic dementia (SD) and logopenic/phonological aphasia (LPA). Of these subtypes, LPA is most commonly associated with Alzheimer's disease (AD) pathology. However, the features of PPA associated with AD have not been fully defined. Here we retrospectively identified 14 patients with PPA and either pathologically confirmed AD or cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers consistent with AD. Analysis of neurological and neuropsychological features revealed that all patients had a syndrome of LPA with relatively nonfluent spontaneous speech, phonemic errors, and reduced digit span; most patients also had impaired verbal episodic memory. Analysis of the pattern of cortical thinning in these patients revealed left posterior superior temporal, inferior parietal, medial temporal, and posterior cingulate involvement and in patients with more severe disease, increasing involvement of left anterior temporal and frontal cortices and right hemisphere areas in the temporo-parietal junction, posterior cingulate, and medial temporal lobe. We propose that LPA may be a "unihemispheric" presentation of AD, and discuss this concept in relation to accumulating evidence concerning language dysfunction in AD.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Frontotemporal dementia; Frontotemporal lobar degeneration; Primary progressive aphasia; Logopenic aphasia; Progressive nonfluent aphasia; Alzheimer's disease

* **Criteri di inclusione e esclusione per la diagnosi di Afasia Primaria Progressiva**

* **Criteri di inclusione: i criteri 1-3 devono essere presenti**

- * 1. La principale manifestazione clinica è una difficoltà del linguaggio
- * 2. Questi deficit sono la principale causa della compromissione delle ADL
- * 3. L'afasia deve essere il deficit prominente all'esordio e nelle fasi iniziali di malattia

* **Criteri di esclusione: i criteri 1-4 devono essere assenti**

- * 1. Il quadro è spiegato da altre malattie del SNC non degenerative o da altra condizione medica
- * 2. Il disturbo cognitivo è riconducibile ad una malattia psichiatrica
- * 3. Prevalente compromissione della memoria episodica, della memoria visiva e delle funzioni visuo-spaziali
- * 4. Prevalente e iniziale disturbo del comportamento

* Caratteristiche della afasia primarie progressive

Variante non fluente della PPA

- * Agrammatismo con errori nella produzione del linguaggio
- * Linguaggio esitante e sforzato con distorsioni di suoni e fonemi
- * 2 o più dei seguenti: deficit nella comprensione di frasi sintatticamente complesse; risparmio della comprensione della singola parola; risparmio della conoscenza dell'oggetto

Variante semantica della PPA

- * Compromissione della denominazione al confronto
- * Compromissione della comprensione della singola parola
- * 3 o più dei seguenti: compromissione della conoscenza dell'oggetto (specie se poco familiare); dislessia di superficie o disgrafia; risparmio della ripetizione; risparmio della produzione linguistica (in termini di grammatica e produzione di parole)

Variante logopenica della PPA

- * Compromissione del recupero della singola parola nel linguaggio spontaneo e nella prova di denominazione
- * Compromissione della ripetizione di sentenze o frasi
- * 3 o più delle seguenti: errori fonologici nel linguaggio spontaneo e nella prova di denominazione; risparmio della comprensione della singola parola e della conoscenza dell'oggetto; risparmio dell'aspetto motorio del linguaggio; assenza di agrammatismo

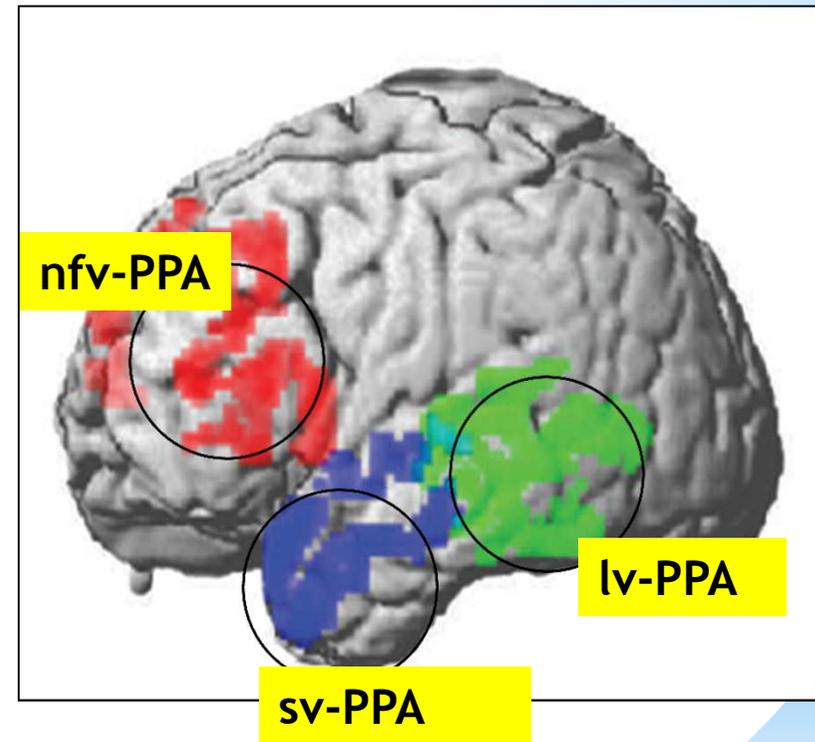
* Afasia Logopenica (lv-PPA)

- * Disordine degenerativo a carico del linguaggio
- * Difficoltà a reperire la parola «giusta»
- * Difficoltà nella ripetizione specie di frasi lunghe
- * Parafasie fonemiche
- * Comprensione e aspetti motori dell'eloquio preservati
- * Non agrammatismo

Diagnosi Differenziale

Variante non fluente agrammatica

Variante semantica



* METODI e PAZIENTI

Abbiamo misurato le concentrazioni dei tre marcatori liquorali in un gruppo di 14 pazienti con lv-PPA e 9 pazienti con PCA e li abbiamo confrontati con un campione di 72 soggetti con diagnosi di “AD tipico”.

Abbiamo inoltre confrontato i valori dei pazienti lv-PPA con quelli di pazienti affetti da altro tipo di afasia primaria progressiva, 9 con variante non fluente (nfv-PPA) e 5 con variante semantica (sv-PPA), e con il campione di 72 soggetti con diagnosi di “AD tipico”. Le misurazioni sono state effettuate con kits ELISA (Innogenetics, Ghent).

* PCA & lv-PPA

* Analisi intra-gruppo: valori normativi in letteratura

Biomarcatore	Valori normativi
AB42	>500 *
tau	<500 **
p-Tau	<61 ***

* *Sjogren et al., Clin Chem (2001)*

** *Sjogren et al., Clin Chem (2001)*

*** *Sjogren et al., Clin Chem (2001)*
Hansson et al., Lancet Neurol (2006)

* PCA vs AD TIPICO

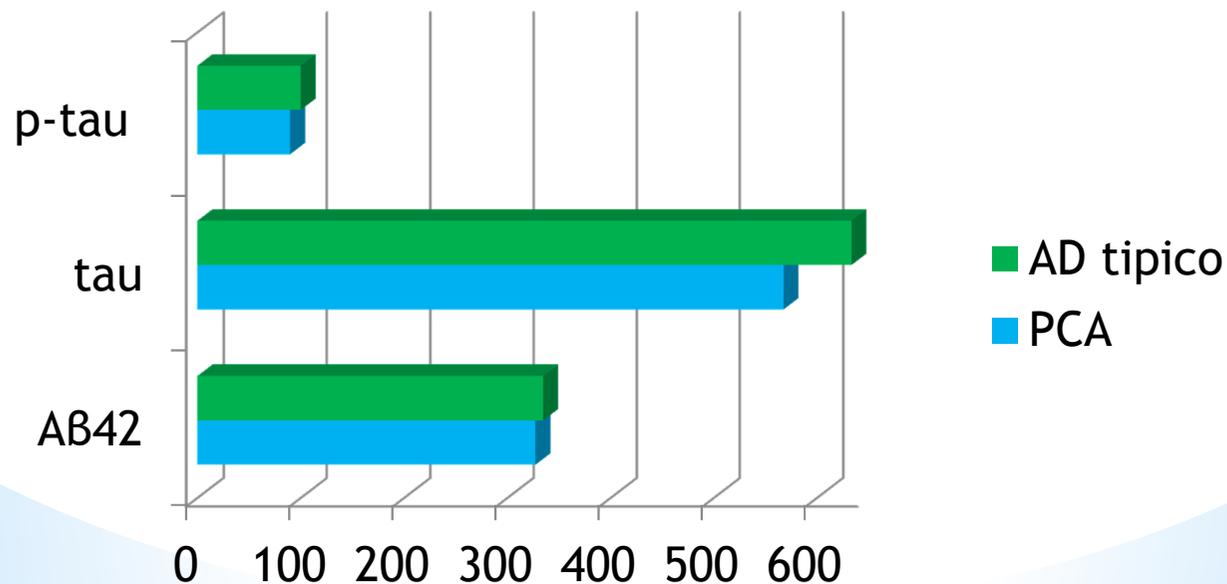
* Dati Demografici

	PCA (n=9)	AD tipico (n=72)
Età all'esordio (<i>anni</i>)	59.5 [\pm 5.6]	71.33 [\pm 6.43]
Età alla diagnosi (<i>anni</i>)	63.3 [\pm 6.4]	69.1 [\pm 6.75]
Scolarità (<i>anni</i>)	9 [\pm 3.3]	9 [\pm 5.34]
MMSE (<i>punteggio grezzo</i>)	19 [\pm 4.4]	19.77 [\pm 4.64]

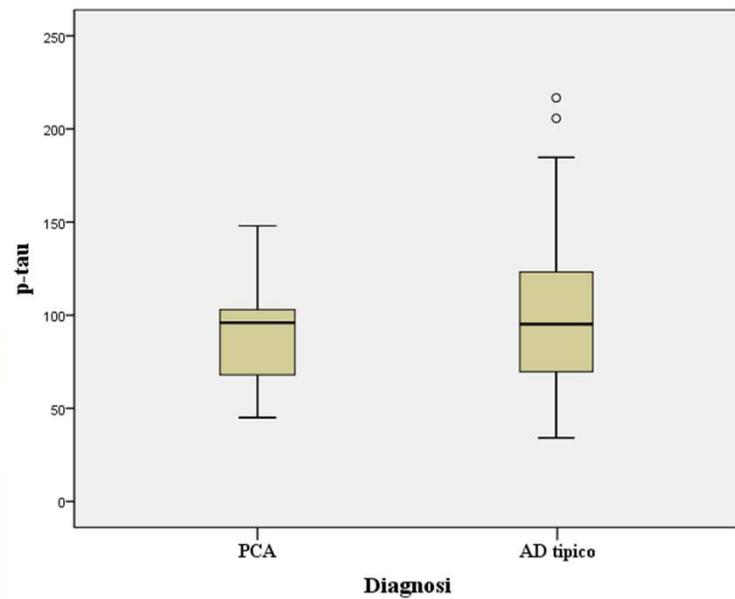
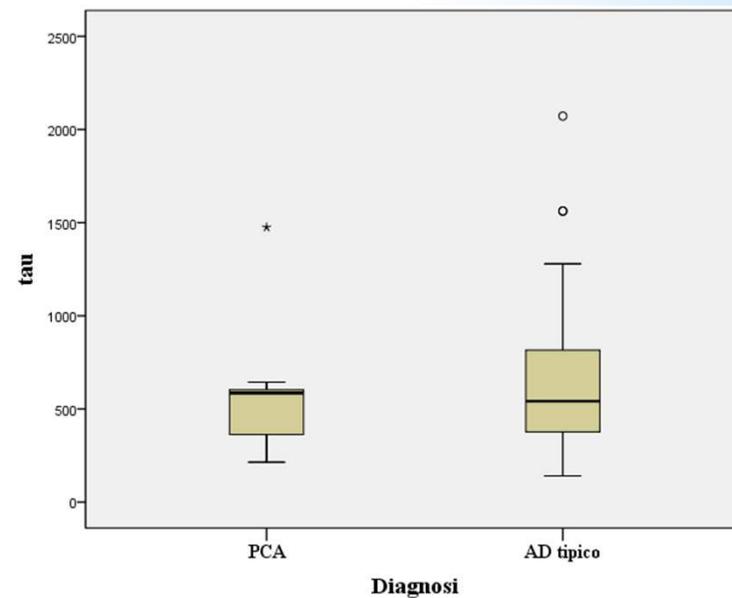
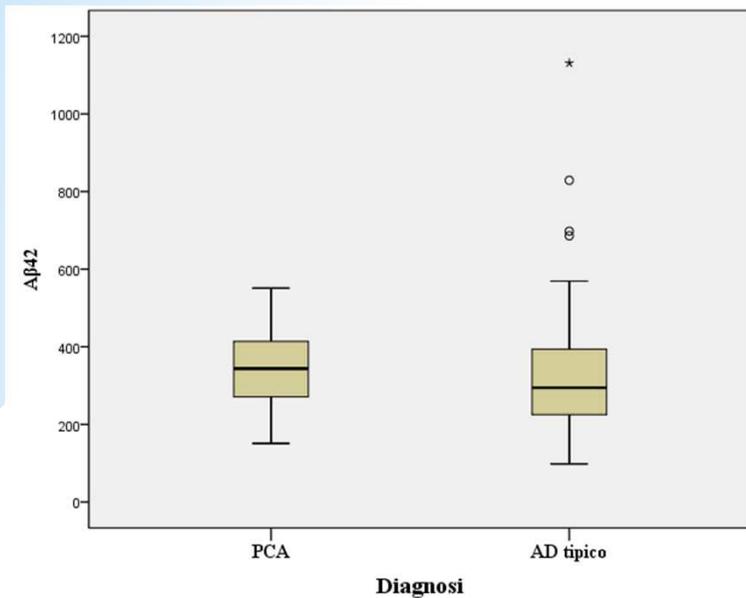
* PCA vs AD TIPICO

* Biomarcatori liquorali

	PCA (n=9)	AD tipico (n=72)
AB42 (ng/l)	327.3 [\pm 126.1]	334.87 [\pm 170.1]
tau (ng/l)	567.7 [\pm 376.5]	633.49 [\pm 375.87]
p-tau (ng/l)	89.7 [\pm 30.9]	99.94 [\pm 41.85]



* Le concentrazioni di A β 42, tau e p-tau sono di fatto sovrapponibili tra PCA e “AD tipico”



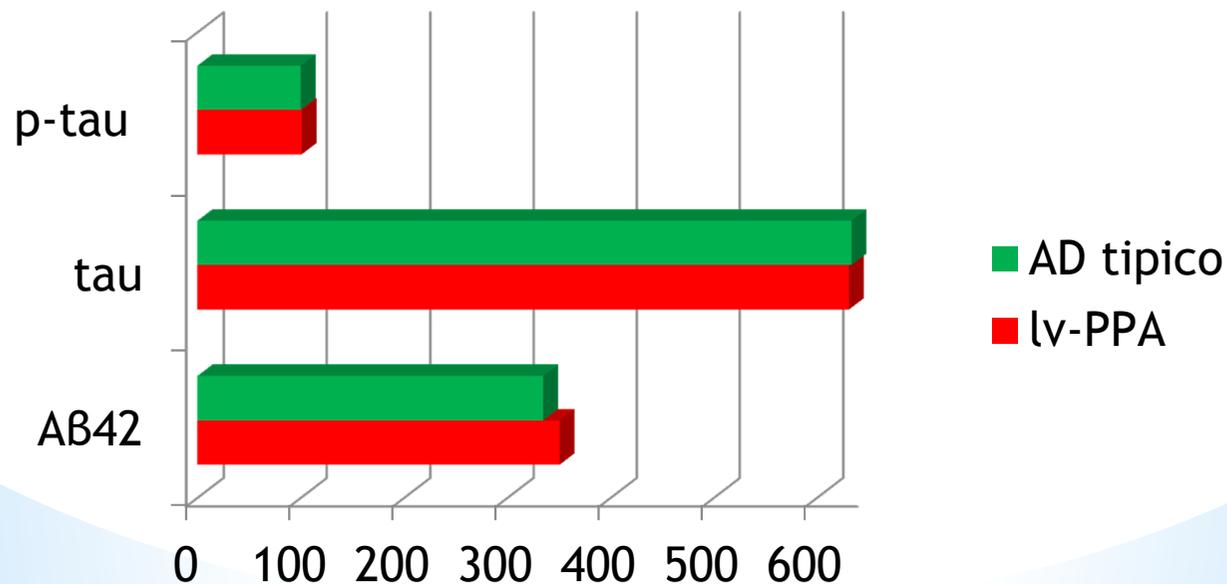
*Dati demografici

	lv-PPA (n=14)	AD tipico (n=72)
Età all'esordio (<i>anni</i>)	70.74 [\pm 7.27]	71.33 [\pm 6.43]
Età alla diagnosi (<i>anni</i>)	67.8 [\pm 6.88]	69.1 [\pm 6.75]
Scolarità (<i>anni</i>)	12.14 [\pm 3.86]	9 [\pm 5.34]
MMSE (<i>punteggio grezzo</i>)	20.5 [\pm 5]	19.77 [\pm 4.64]

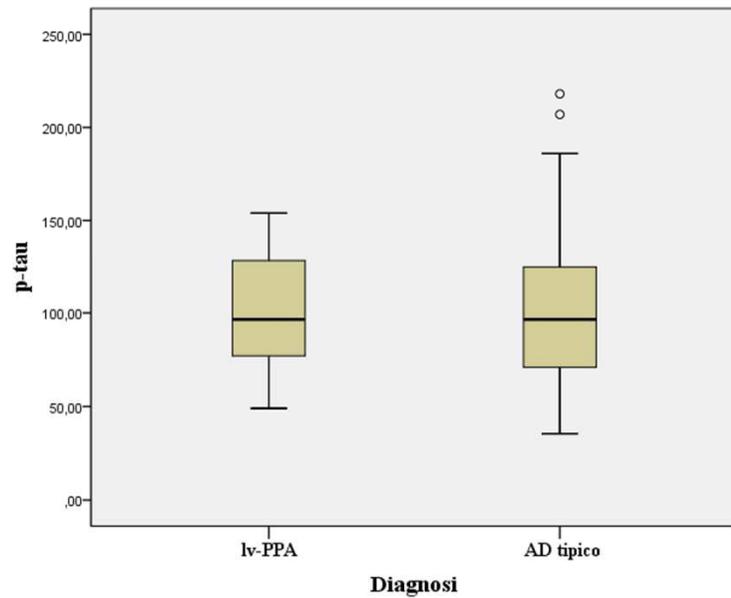
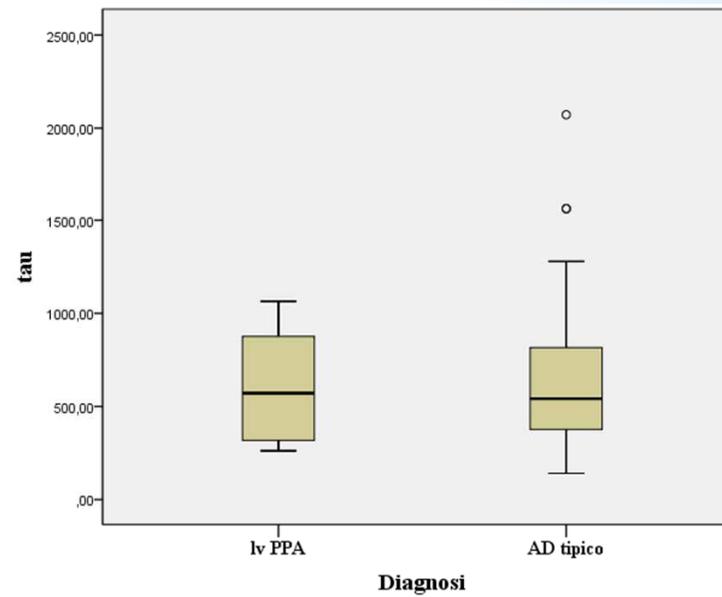
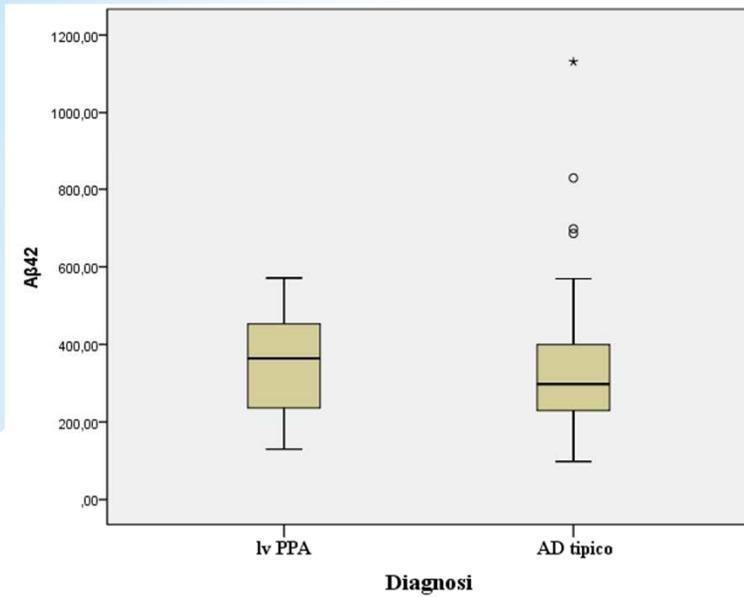
* lv-PPA vs AD TIPICO

* Biomarcatori liquorali

	lv-PPA (n=14)	AD tipico (n=72)
AB42 (ng/l)	350.64[±136.86]	334.87 [±170.1]
tau (ng/l)	631.21 [±288.89]	633.49 [±375.87]
p-tau (ng/l)	101 [±33.92]	99.94 [±41.85]



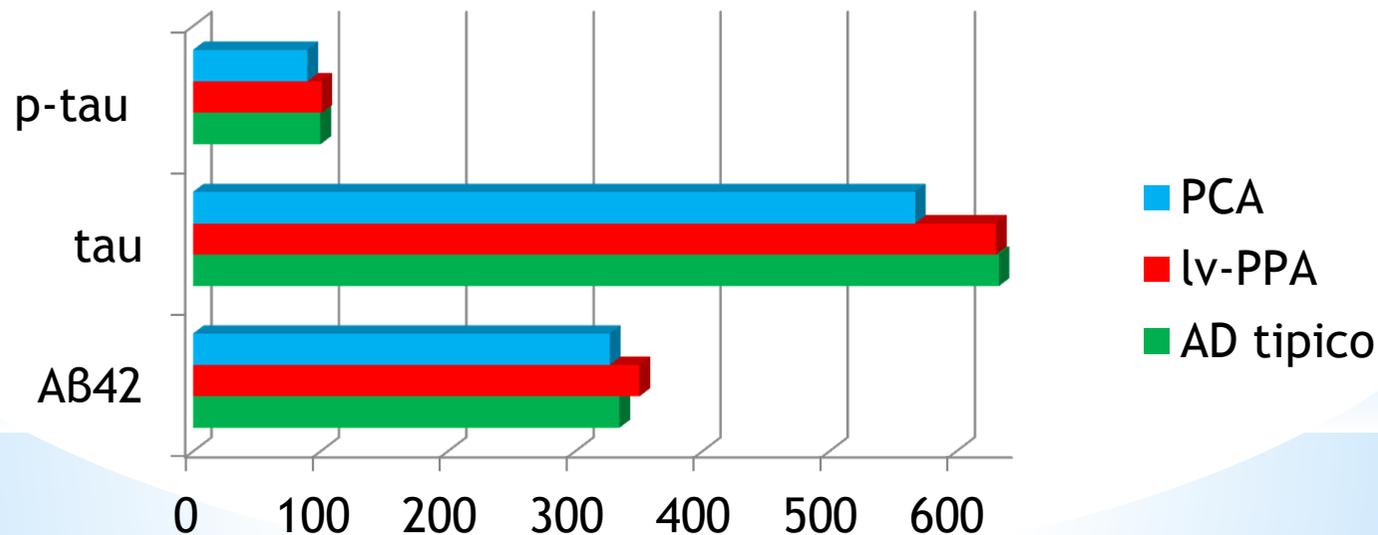
* Le concentrazioni di A β 42, tau e p-tau sono di fatto sovrapponibili tra lv-PPA e “AD tipico”



* PCA & lv-PPA vs AD TIPICO

* Biomarcatori liquorali

	PCA (n=9)	lv-PPA (n=14)	AD tipico (n=72)
AB42 (ng/l)	327.3 [\pm 126.1]	350.64 [\pm 136.86]	334.87 [\pm 170.1]
tau (ng/l)	567.7 [\pm 376.5]	631.21 [\pm 288.89]	633.49 [\pm 375.87]
p-tau (ng/l)	89.7 [\pm 30.9]	101 [\pm 33.92]	99.94 [\pm 41.85]



* PCA & lv-PPA

* Analisi intra-gruppo: concentrazioni biomarcatori nei singoli

lv-PPA	AB42	tau	p-tau		PCA	AB42	tau	p-tau
lv PPA 1	404	280	49		PCA 1	151	592	96
lv PPA 2	350	999	154		PCA 2	271	363	80
lv PPA 3	241	262	64		PCA 3	353	603	103
lv PPA 4	453	313	82		PCA 4	344	586	108
lv PPA 5	195	784	106		PCA 5	551	644	102
lv PPA 6	378	449	77		PCA 6	172	214	58
lv PPA 7	483	560	79		PCA 7	415	1475	148
lv PPA 8	550	526	132		PCA 8	414	386	68
lv PPA 9	236	1064	128		PCA 9	275	247	45
lv PPA 10	199	839	125					
lv PPA 11	325	582	87					
lv PPA 12	571	876	152					
lv PPA 13	130	985	115					
lv PPA 14	394	318	64					

* PCA & lv-PPA

* Analisi intra-gruppo: concentrazioni biomarcatori nei singoli

lv-PPA	AB42	tau	p-tau		PCA	AB42	tau	p-tau
lv PPA 1	404	280	49		PCA 1	151	592	96
lv PPA 2	350	999	154		PCA 2	271	363	80
lv PPA 3	241	262	64		PCA 3	353	603	103
lv PPA 4	453	313	82		PCA 4	344	586	108
lv PPA 5	195	784	106		PCA 5	551	644	102
lv PPA 6	378	449	77		PCA 6	172	214	58
lv PPA 7	483	560	79		PCA 7	415	1475	148
lv PPA 8	550	526	132		PCA 8	414	386	68
lv PPA 9	236	1064	128		PCA 9	275	247	45
lv PPA 10	199	839	125					
lv PPA 11	325	582	87					
lv PPA 12	571	876	152					
lv PPA 13	130	985	115					
lv PPA 14	394	318	64					

11 su 14 lv-PPA LCS-AD tipico (beta patologica + un altro biomarker) e 13 su 14 almeno 2 biomarker patologici. 6 su 9 PCA LCS-AD tipico e 7 su 9 almeno 2 biomarker positivi

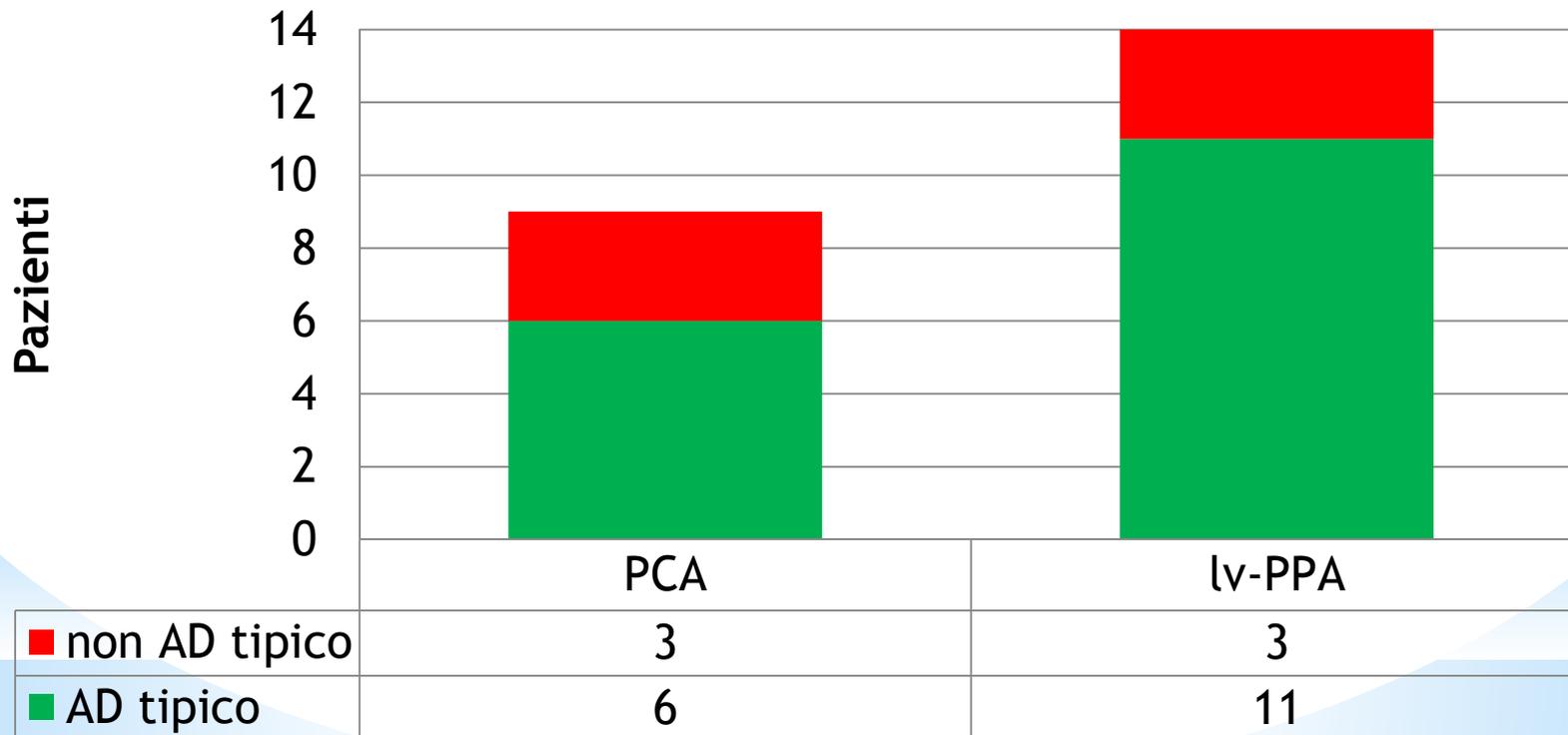
* PCA & lv-PPA

* Analisi intra-gruppo: profili liquorali

*Liquor da AD: AB42 patologica + almeno un valore patologico tra tau e p-tau**

Cummings, Dubois et al., Med Clin. North Am. (2013)

Profili liquorali



* lv-PPA vs nfv/sv-PPA

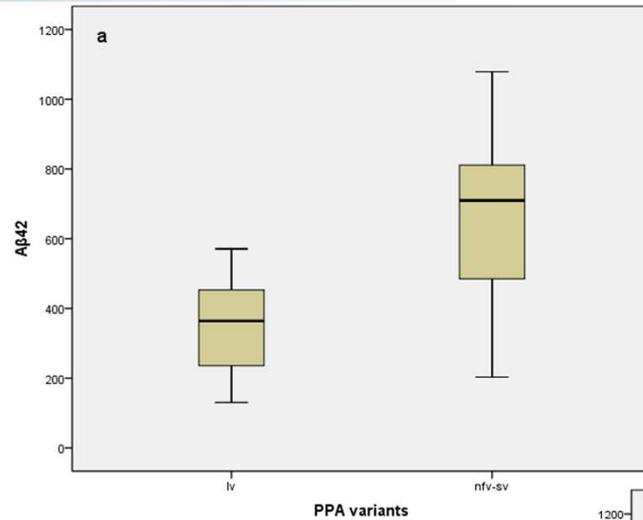
* Analisi intra-gruppo: concentrazioni biomarcatori nei singoli

Patient	AB42	tau	p-tau		Patient	AB42	tau	p-tau
lv PPA 1	404	280	49		nfv PPA 1	1079	129	38
lv PPA 2	350	999	154		nfv PPA 2	723	146	21
lv PPA 3	241	262	64		nfv PPA 3	485	125	22
lv PPA 4	453	313	82		nfv PPA 4	744	552	47
lv PPA 5	195	784	106		nfv PPA 5	367	555	59
lv PPA 6	378	449	77		nfv PPA 6	529	285	49
lv PPA 7	483	560	79		nfv PPA 7	937	165	39
lv PPA 8	550	526	132		nfv PPA 8	972	226	46
lv PPA 9	236	1064	128		nfv PPA 9	768	125	42
lv PPA 10	199	839	125		sv PPA 1	696	295	35
lv PPA 11	325	582	87		sv PPA 2	811	199	38
lv PPA 12	571	876	152		sv PPA 3	203	128	29
lv PPA 13	130	985	115		sv PPA 4	557	132	37
lv PPA 14	394	318	64		sv PPA 5	392	196	33

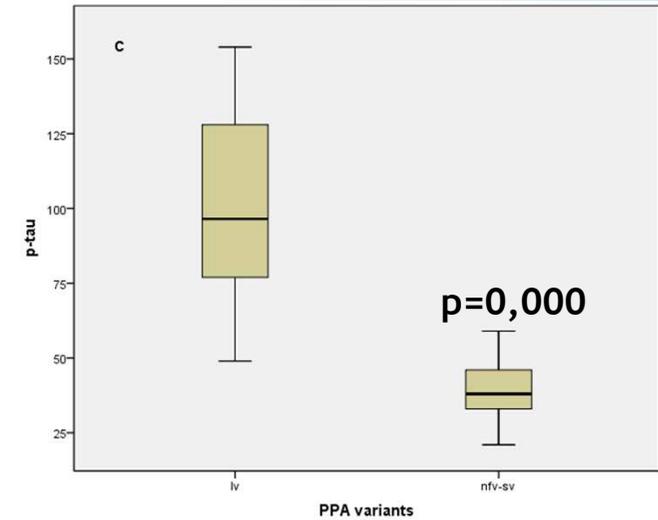
11 su 14 lv-PPA LCS-AD tipico (beta patologica + un altro biomarker) e 13 su 14 almeno 2 biomarker patologici. 1 su 14 nfv/sv-PPA LCS-AD tipico e 1 su 14 almeno 2 biomarker positivi

* lv-PPA vs nfv/sv-PPA

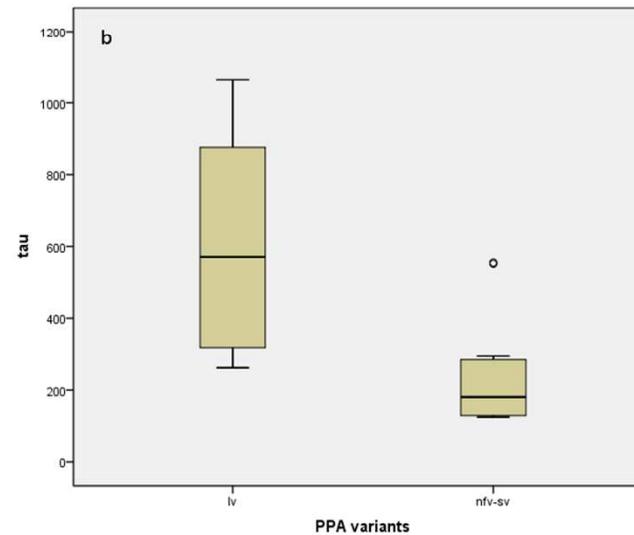
* Diagnosi differenziale nelle Afasie Primarie Progressive



p=0,000



p=0,000



p=0,000
Mann Whitney U-Test

Le concentrazioni di Aβ42, tau e p-tau sono significativamente differenti nei soggetti lv-PPA confrontati con nfv/sv PPA

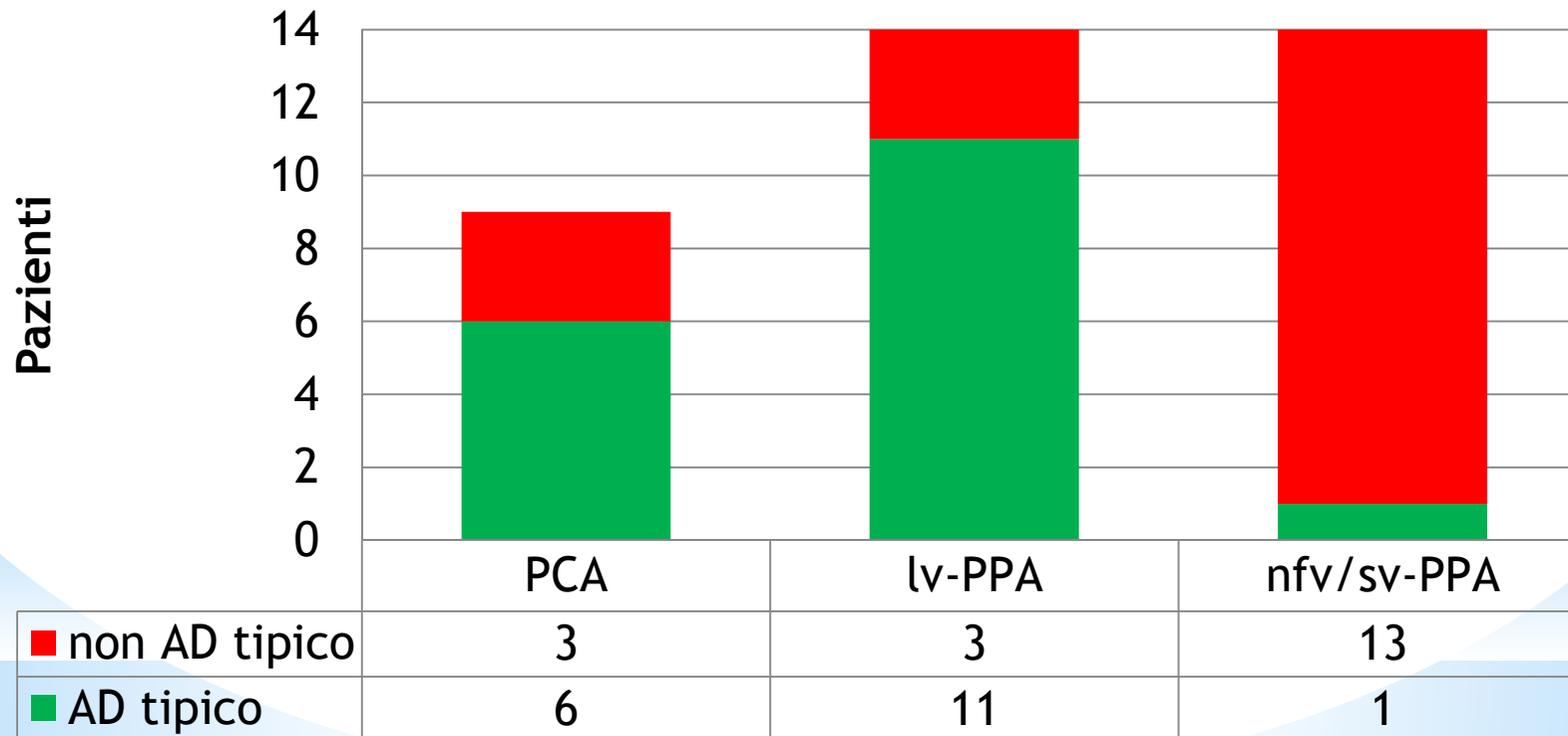
* PCA & lv-PPA & nfv-sv-PPA

* Analisi intra-gruppo: profili liquorali

Liquor da AD: AB42 patologica + almeno un valore patologico tra tau e p-tau*

Cummings, Dubois et al., Med Clin. North Am. (2013)

Profili liquorali



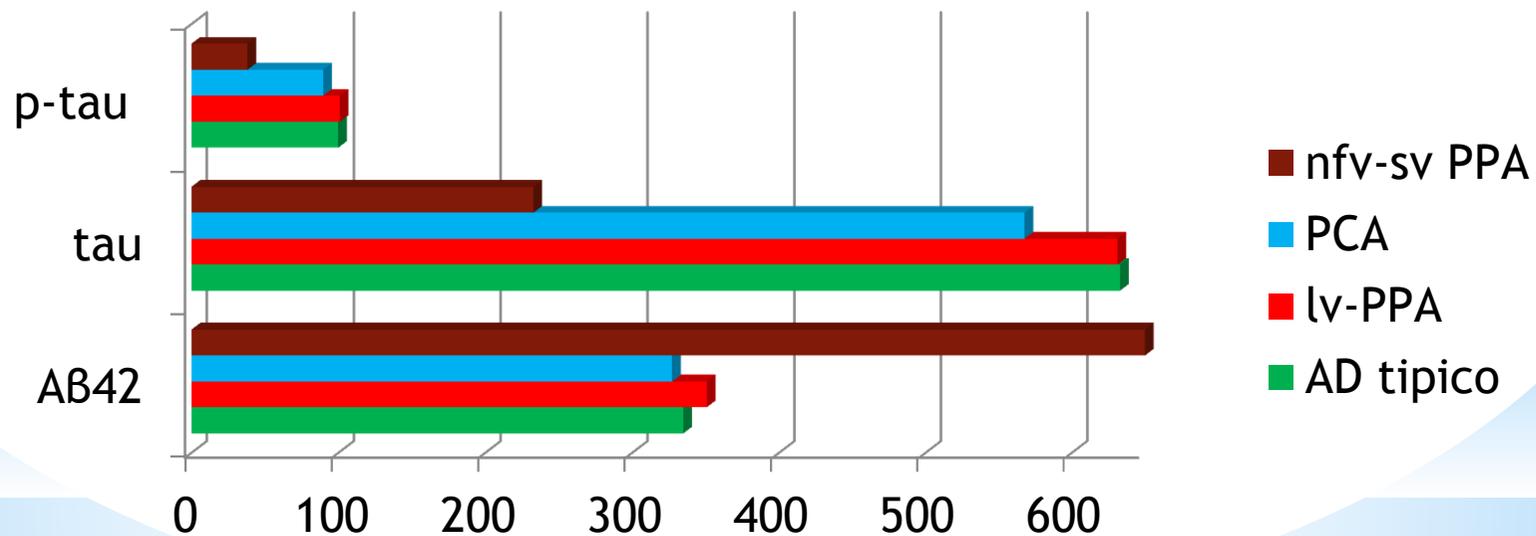
* RISULTATI

Le concentrazioni di A β 42, tau e p-tau *sono significativamente differenti nei soggetti lv-PPA confrontati con nfv/sv-PPA* (media [\pm SD]): A β 42 (350.64 [\pm 136.86]) vs (661.64 [\pm 251.35]) pg/mL, p=0.000; tau (631.21 [\pm 288.89]) vs (232.71 [\pm 147.32]) pg/mL, p=0.000; p-tau (101 [\pm 33.92]) vs (38.21 [\pm 10.32]) pg/mL, p= 0.000; *mentre sono di fatto sovrapponibili tra lv-PPA, PCA e “AD tipico”*: (media [\pm SD]): A β 42 (350.64 [\pm 136.86]) vs (327.3 [\pm 126.1]) vs (334.87 [\pm 170.1]) pg/mL; tau (631.21 [\pm 288.89]) vs (567.7 [\pm 376.5]) vs (633.49 [\pm 375.87]) pg/mL; p-tau (101 [\pm 33.92]) vs (89.7 [\pm 30.9]) vs (99.94 [\pm 41.85]) pg/mL. **Secondo i recenti criteri diagnostici per l'AD (Cummings, Dubois 2013) 11 su 14 pazienti lv-PPA, 6 su 9 pazienti PCA e solo 1 su 14 pazienti nfv/sv-PPA mostrano un profilo liquorale tipico per AD.**

* PPA vs PCA vs AD tipico

* Biomarcatori liquorali nei diversi gruppi

	lv PPA (n=14)	nfv-sv PPA (n=14)	PCA (n=9)	AD TIPICO (n=72)
AB42 ng/l	350,64 [±136,86]	661,64 [±251,35]	327.3 [±126.1]	334.87 [±170.1]
tau ng/l	631,21 [±288,89]	232,71 [±147,32]	567.7 [±376.5]	633.49 [±375.87]
p-tau ng/l	101 [±33,92]	38,21 [±10,32]	89.7 [±30.9]	99.94 [±41.85]



* CONCLUSIONI

- * I nostri dati, nonostante la numerosità limitata dei campioni, sembrano confermare le recenti evidenze secondo cui la lv-PPA e la PCA debbano considerarsi come varianti “atipiche” della malattia di Alzheimer.
- * L’analisi del liquor può rivelarsi strumento utile nel work up diagnostico anche di forme non classiche di decadimento cognitivo
- * L’analisi del liquor può permettere di individuare quei pazienti con varianti atipiche di decadimento cognitivo con sottostante patologia di Alzheimer, offrendo pertanto la possibilità di interventi terapeutici mirati

Neurol Sci (2014) 35:785–787
DOI 10.1007/s10072-014-1644-5

BRIEF COMMUNICATION

Further evidence about the crucial role of CSF biomarkers in diagnosis of posterior cortical atrophy

E. Coppi · L. Ferrari · R. Santangelo ·
F. Caso · P. Pinto · G. Passerini · G. Comi ·
G. Magnani

Received: 18 November 2013 / Accepted: 17 January 2014 / Published online: 2 February 2014
© Springer-Verlag Italia 2014

1 Cerebrospinal Fluid Biomarkers Can Play a 2 Pivotal Role in the Diagnostic Work Up of 3 Primary Progressive Aphasia

4 Roberto Santangelo^{a,*}, Elisabetta Coppi^a, Laura Ferrari^a, Maria Paola Bernasconi^a, Patrizia Pinto^b,
5 Gabriella Passerini^c, Giancarlo Comi^a and Giuseppe Magnani^a

6 ^a*Department of Neurology, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy*

7 ^b*Department of Neurology, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy*

8 ^c*Laboraf, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy*

9 Handling Associate Editor: Diego Albani

* Le concentrazioni di A β 42, tau e p-tau sono di fatto sovrapponibili tra lv-PPA e “AD tipico”

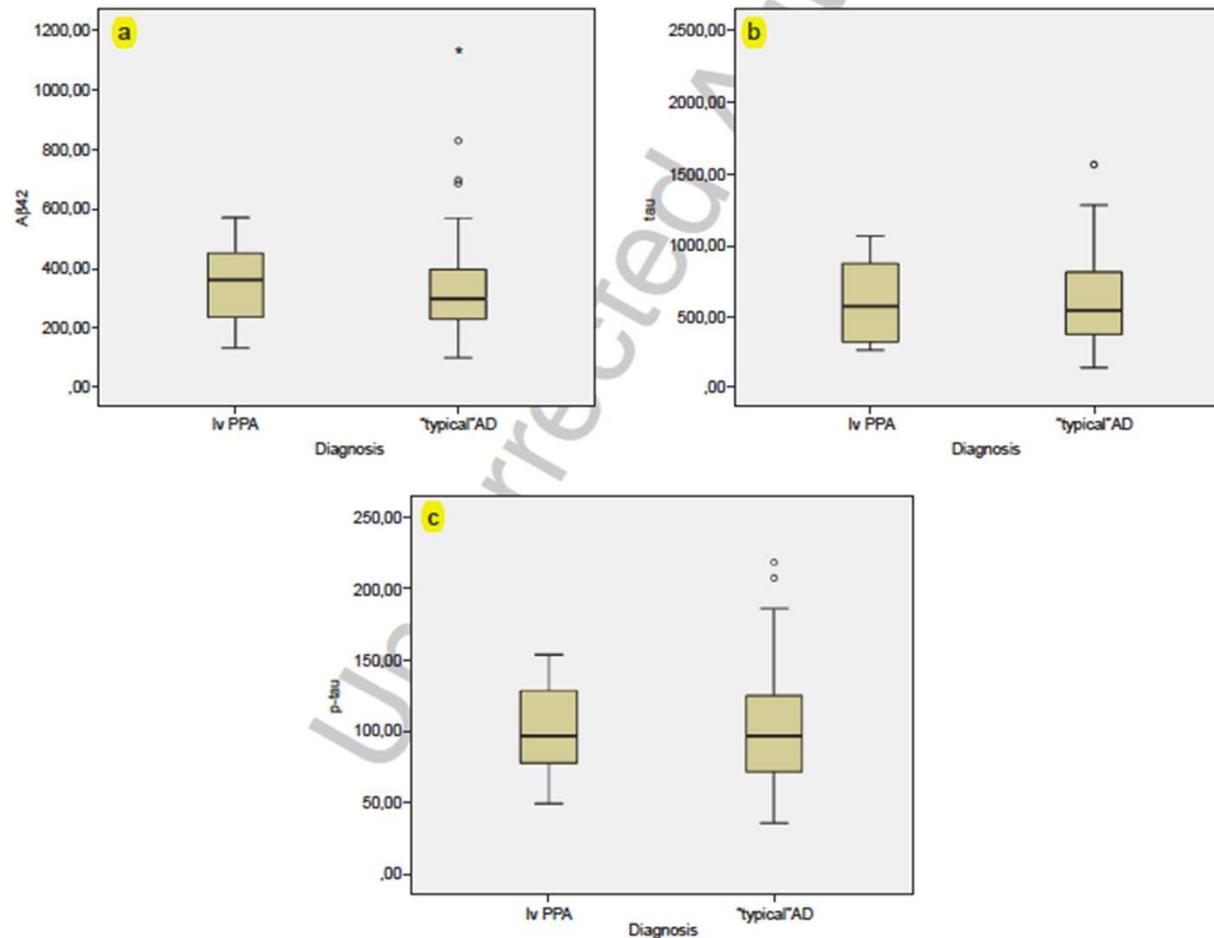


Fig. 3. CSF biomarkers in lv-PPA patients compared to “typical” AD patients: there was a substantial overlapping between the two groups in A β 42 (a), tau (b) and p-tau (c) mean concentrations.

