

GUIES CLÍNiques D'ÚS DE PET D'AMILOIDE EN L'AVAlUACIÓ DEL DETERIORAMENT COGNITIU

Societat Catalana de Neurologia
Societat Catalana de Medicina Nuclear i Imatge Molecular
GRUP D'ESTUDI DE LA COGNICIÓ I LA CONDUCTA

Autors:

Dr. Albert Lleó

Unitat de Memòria. Servei de Neurologia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
CIBERNED (Centro de Investigación Biomédica
en Red en enfermedades neurodegenerativas)

Dr. Albert Lladó

Unitat d'Alzheimer i altres trastorns cognitius
Servei de Neurologia. Institut Clínic de Neurociències
Hospital Clínic Barcelona

Dra. Valle Camacho

Servei de Medicina Nuclear
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Dr. Francisco Lomeña

Servei de Medicina Nuclear
Centre de Diagnòstic per la Imatge
Hospital Clínic Barcelona

Dr. Carles Lorenzo

Servei de Medicina Nuclear
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona



Data publicació abril 2015, actualització febrer 2016

En els últims anys s'han desenvolupat diversos traçadors de tomografia per emissió de positrons (PET) per la detecció de la patologia amiloide a nivell cerebral, tècniques que poden ser de utilitat en l'avaluació de pacients amb alteració cognitiva. Els traçadors aprovats al nostre país pel Ministeri de Sanitat són Amyvid® (¹⁸F Florbetapir, febrer de 2014), Neuraceq® (¹⁸F Florbetaben, juliol 2014) i Vizamyl® (¹⁸F Flutemetamol, juny de 2015). Tot i que no hi ha estudis comparant els diferents traçadors, els resultats publicats per separat mostren que tots ells aporten informació similar.

La disponibilitat d'aquestes tècniques al nostre medi i el seu elevat cost, fa necessària l'elaboració d'unes guies per ajudar als clínics en el seu ús. Recentment, l'Associació d'Alzheimer Americana juntament amb la Societat Americana de Medicina Nuclear han publicat unes guies internacionals d'ús apropiat de la PET d'amiloide (1,2). La Societat Espanyola de Neurologia juntament amb la Societat Espanyola de Medicina Nuclear i Imatge Molecular (SEMNUM) també han publicat unes recomanacions d'ús de la PET en pacients amb malalties neurodegeneratives associades a demència(3). Per altra banda, l'estructura i finançament sanitari a Catalunya difereix en molts aspectes del nord-americà i fins i tot de l'estructura sanitària de l'estat espanyol. Aquest document pretén ser un eina general i d'utilitat pràctica que reculli les recomanacions d'altres guies adaptant-les al nostre entorn i sistema sanitari de Catalunya.

Preàmbul

Cal tenir en compte els següents aspectes referents a la PET d'amiloide.

- Una PET d'amiloide positiu no és equivalent ni suficient per realitzar un diagnòstic de malaltia d'Alzheimer (MA), perquè per si mateix no indica si el deteriorament cognitiu del pacient és secundari a una MA. Per això, la caracterització de la síndrome clínica i l'exclusió d'altres causes que poden justificar la simptomatologia del pacient són aspectes crucials.
- Tot i que hi ha nombrosos estudis que demostren l'eficàcia de la PET d'amiloide per descartar la patologia associada a la MA, l'impacte de la prova sobre el canvi de maneig clínic i com això afecta al pronòstic no està establert. Malgrat això, un increment del grau de certesa en el diagnòstic d'una malaltia avui incurable, com és la MA, pot tenir avantatges com ara assolir un millor maneig terapèutic en les fases inicials de la malaltia, definir el pronòstic de manera més acurada i proporcionar informació de qualitat al pacient i la seva família, a la vegada que podria permetre al pacient prendre decisions de forma autònoma sobre el seu futur en fases en les que encara és capaç de poder-ho fer.
- Tenint en compte el cost d'aquesta prova, i les implicacions del seu resultat, es recomana que la sol·liciti un expert en trastorns cognitius i de la conducta. Un motiu afegit és que, com s'ha comentat prèviament, la PET d'amiloide aïllada no és suficient per fer el diagnòstic de MA. És a dir, la prova només detecta la presència de dipòsits de β -amiloide i és la combinació d'aquest resultat amb una simptomatologia clínica concreta el que pot ajudar a un diagnòstic incrementant-ne el seu grau de certesa. Les

guies internacionals (1,2) defineixen un especialista expert en demències com aquell metge amb una formació especialitzada en neurologia, psiquiatria o geriatria amb experiència assistencial en l'avaluació i seguiment de pacients amb trastorns cognitius.

- La PET d'amiloide s'ha de realitzar en centres de Medicina Nuclear i la interpretació d'aquesta l'ha de fer-la un metge especialista en medicina nuclear amb entrenament específic per estudis de PET amiloide. La lectura s'ha de fer de manera estandarditzada d'acord amb les guies proporcionades per l'empresa proveïdora del radiofàrmac. En la conclusió de l'informe s'haurà d'indicar si la prova és positiva (presència de plaques d'amiloide corticals) o negativa (absència de plaques d'amiloide corticals).
- Aquestes guies fan referència a l'ús clínic de la PET d'amiloide i no al seu ús en un context d'investigació.
- En aquest document no es tracten altres biomarcadors d'amiloïdosi cerebral amb utilitat similar a la PET d'amiloide que permeten augmentar el grau de certesa del diagnòstic de la MA, com ara l'estudi dels nivells de β -amiloide en líquid cefaloraquídi (LCR). Els marcadors de LCR són objecte d'un document independent elaborat pel grup d'estudi de la cognició i la conducta (GECC) de la SCN (4).
- La PET cerebral amb 18-F-fluorodeoxiglucosa o SPECT cerebral de perfusió (99Tc-HMPAO) es consideren marcadors de neurodegeneració i no marcadors d'amiloïdosi cerebral (5)

Evidència i recomanacions específiques:

Les guies internacionals d'ús apropiat de la PET d'amiloide (1,2) acorden que aquesta té utilitat en un grup reduït de pacients amb deteriorament cognitiu en els quals se sospita MA entre altres possibilitats diagnòstiques i en els quals la demostració de la presència o absència de dipòsit d'amiloide pot alterar-ne el maneig clínic. Aquest fet implica que els pacients s'han de sotmetre a una avaluació completa per tal de demostrar objectivament el dèficit cognitiu i excloure altres causes que puguin explicar-lo.

Recomanació 1: Avaluació prèvia

Abans de sol·licitar una PET d'amiloide s'ha d'haver caracteritzat adequadament la síndrome clínic i haver exclòs altres causes que puguin justificar la simptomatologia. La correcta caracterització inclou com a mínim (veure guies clíniques de la SCN) (6):

- Avaluació clínic
- Estudis analítics per descartar causes tractables.
- Avaluació cognitiva que valori adequadament els diferents dominis cognitius.
- Estudi de neuroimatge estructural (TC o RM cranials)

Recomanació 2: Demència d'inici primerenc

La PET d'amiloide pot tenir una utilitat en l'avaluació de subjectes amb deteriorament cognitiu/demència d'inici primerenc (inici dels símptomes abans dels 65 anys). En aquests casos, en general, el diagnòstic té unes implicacions personals, familiars, legals, laborals i socials majors que en els casos d'inici tardà (inici igual o després dels 65 anys). La PET d'amiloide pot ser útil per augmentar el grau de certesa de MA o bé per excloure-la en aquells casos en que persisteixi la incertesa un cop realitzades les proves esmentades prèviament. Es recomana limitar la prova a aquells casos en què l'avaluació prèvia no és suficient per fer el diagnòstic.

Recomanació 3: Deteriorament cognitiu lleu (DCL)

L'ús de la PET d'amiloide pot ser útil en l'avaluació de pacients amb DCL, encara que s'ha de restringir a un subgrup reduït d'aquests atès a la freqüència d'aquesta entitat clínica. Per tal de definir el grup de pacients amb DCL que es poden beneficiar d'aquesta tècnica, cal tenir en compte els següents aspectes:

- 1) la presència de patologia amiloide cerebral és freqüent en subjectes >75 anys, i aquesta pot no estar relacionada amb els símptomes.
- 2) la presència de DCL amnèsic, amb afectació de memòria episòdica definida amb tests adequats, constitueix sovint la fase prodròmica de la MA. En aquest grup de pacients, sovint es demanen diferents proves complementàries per tal de poder establir o descartar si la simptomatologia del pacient és ja la primera manifestació d'una MA subjacent. Entre aquestes proves hi ha la RM cranial per demostrar atròfia hipocampal, una PET de ¹⁸F-FDG per detectar un hipometabolisme temporoparietal o l'estudi de biomarcadors en LCR per determinació de nivells de Aβ₄₂, tau o p-tau. La PET d'amiloide pot ser útil en pacients amb DCL, especialment en casos on no és possible la realització de les proves esmentades o aquestes no són informatives, o bé coexisteixen altres causes de DCL (vascular o traumàtica). En aquest últim cas una PET d'amiloide negativa s'ha associat a menys risc de progressió a demència.

En conclusió, la recomanació d'aquestes guies seria restringir l'ús de la PET d'amiloide a pacients amb DCL amnèsic de <75 anys en què altres proves complementàries no hagin pogut excloure o confirmar amb prou certesa la MA.

Recomanació 4: Formes atípiques:

L'ús de la PET d'amiloide pot augmentar el grau de certesa diagnòstica en alguns pacients amb certes formes d'afàsia progressiva primària i en casos d'atròfia cortical posterior en què hi ha sospita de MA i la resta de l'avaluació no és suficient per fer el diagnòstic.

Recomanació 5: Usos inapropiats.

No està recomanat l'ús de la PET d'amiloide a les següents situacions:

- Pacients amb MA típica
- Per tal de determinar la fase de la malaltia.
- Pacients amb queixes subjectives de memòria o sense dèficit cognitiu objectiu
- Individus sense símptomes (habitualment amb història familiar de MA o preocupats per patir la malaltia).
- Indicacions no mèdiques (per exemple, per raons laborals, legals o financeres)

Conclusions:

La PET d'amiloide pot tenir una utilitat en l'avaluació de subjectes amb deteriorament cognitiu/demència d'inici primerenc, casos amb DCL amnèsic de <75 anys en què altres proves complementàries no hagin pogut excloure o confirmar amb prou certesa la MA, i en alguns pacients amb presentacions atípiques de MA. Abans de sol·licitar una PET d'amiloide s'ha d'haver caracteritzat adequadament la síndrome clínica i haver exclòs altres causes que puguin justificar la simptomatologia.

Referències:

1. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Hedrick S, Pappas V, Carrillo MC, Hartley DM; Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *Alzheimers Dement.* 2013 Jul;9(4):e106-9.
2. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Carrillo MC, Hartley DM, Hedrick S, Pappas V, Thies WH; Alzheimer's Association; Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Amyloid Imaging Taskforce. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement.* 2013 Jan;9(1):e-1-16.
3. Arbizu J, García-Ribas G, Carrió I, Garrastachu P, Martínez-Lage P, Molinuevo JL. Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia: SEMNIM and SEN consensus. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015 Sep-Oct;34(5):303-313.
4. Balasa M, Piñol G, Molinuevo JL, Lleó A, Lladó A. Guies clíniques d'ús de biomarcadors d'Alzheimer en el líquid cefaloraquídi en l'avaluació de pacients amb deteriorament cognitiu, (2015) http://www.scn.cat/docs/grups_treball/
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014 Jun;13(6):614-29.
6. Bello J., Piñol-Ripoll G., Lleó A., Lladó A. Guia diagnòstica i terapèutica de la Malaltia d'Alzheimer. (2015). http://www.scn.cat/docs/grups_treball/2_Diagnostic_tractament_Alzheimer_2015.pdf