

Inmunoterapia anti-amiloide en la enfermedad del alzheimer: el papel del radiólogo.

María Lara González González, Jorge Luis Cabrera Marrero, Agustín Bozán Avilés,
Víctor Rafael Martín Granado.

Hospital Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Contexto

Enfermedad de Alzheimer

Demencia más frecuente a nivel mundial

Progresiva
Irreversible
Déficit cognitivo +
memoria

Tradicionalmente: solo existe tratamiento
sintomático

Se han investigado múltiples factores etiológicos.

Se valora la implicación de varios cromosomas en el desarrollo de la enfermedad. Los cromosomas 1, 14 y 21 se asocian a formas familiares de inicio precoz. Mientras que las formas de inicio tardío aparecen ligadas a los cromosomas 12 y 19.

Sin embargo, la mayoría de los casos de EA no pueden ser explicados genéticamente

Por otro lado, también se ha relacionado con agentes infecciosos no identificados, o por la acción de tóxicos desconocidos bien sean ambientales o endógenos.

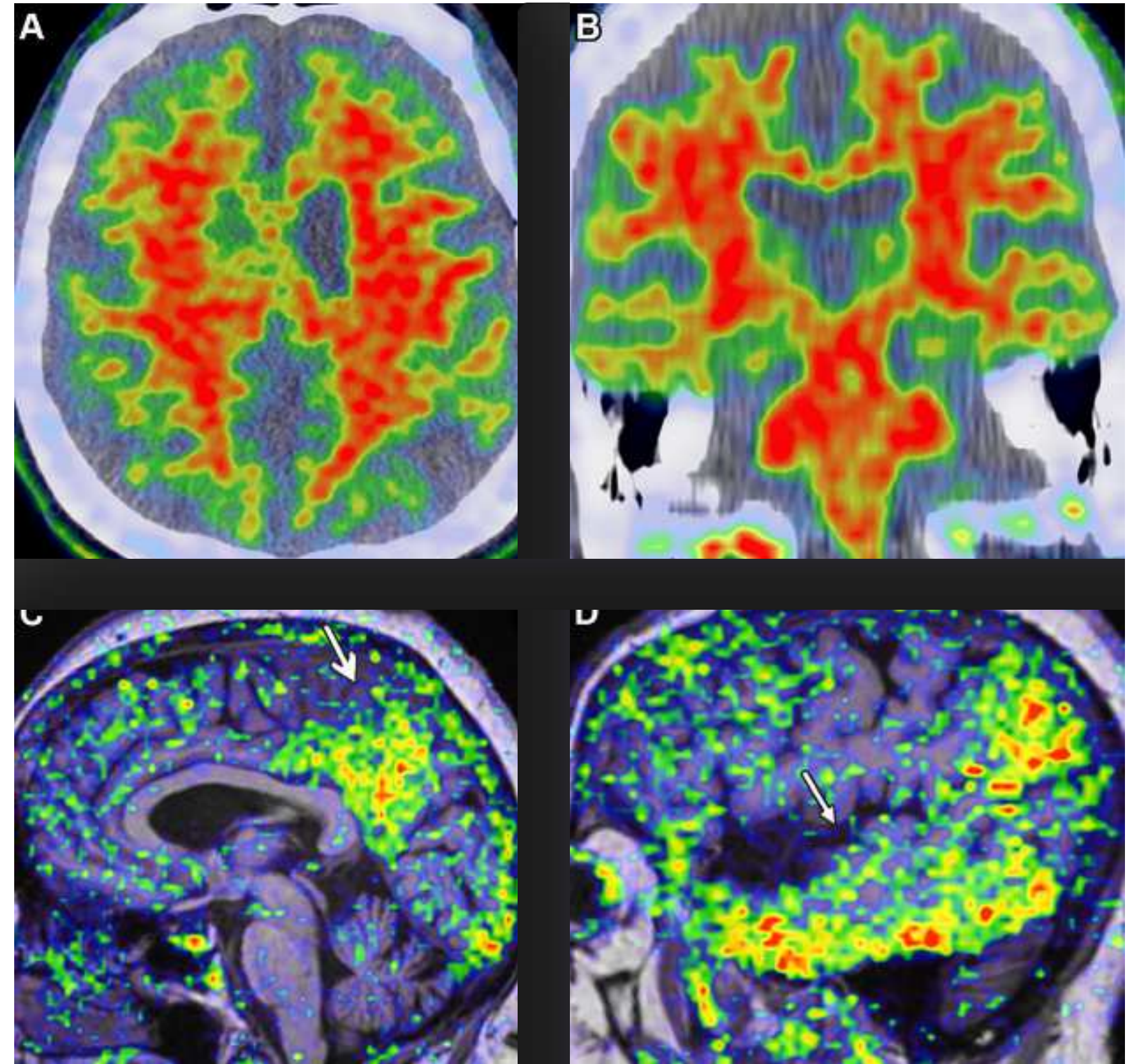
Pero en ningún caso se establece una relación directa clara.

Acúmulo y depósito de β -amiloide cerebral: principal proceso subyacente que impulsa el progreso de la enfermedad. Localizado en:

- Corteza entorrinal (temporo-medial)
 - Hipocampo
 - Amígdala
 - Cortical frontal, temporal y parietal
 - Algunas áreas subcorticales asociadas
-

Imágenes PET de amiloide y proteína τ en un hombre con demencia por EA. En el corte axial y coronal, se muestra una captación difusa extensa en los lóbulos frontoparietal y temporal bilaterales.

Las imágenes sagitales muestran una captación moderada (flecha) en el lóbulo temporoparietal



Protopatía

Proteína precursora de amiloide (APP, cr 21)

Proteína de membrana con un componente intra y extracelular, cuya función es el crecimiento y la adhesión celular tras un traumatismo, que se expresa en numerosas células y tejidos del organismo, incluidas las neuronas, las células musculares lisas de la pared vascular y las plaquetas. Escindida por secretasas.

↓
Causa desconocida
↓

Alteración de la función β -secretasa y gamma-secretasa

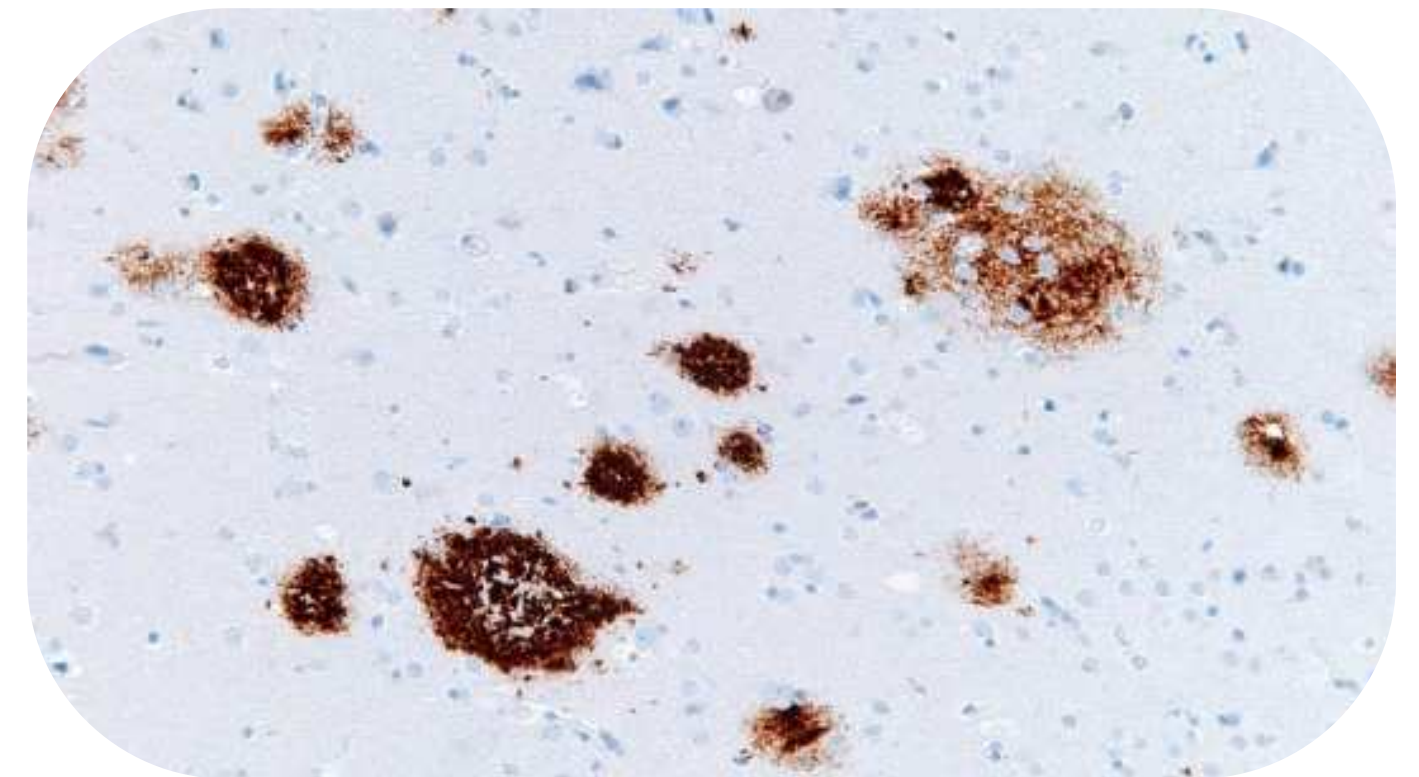
Se produce una alteración en el funcionamiento de las secretasas, favoreciendo la escisión de la APP por una vía pro-amiloidogénica.



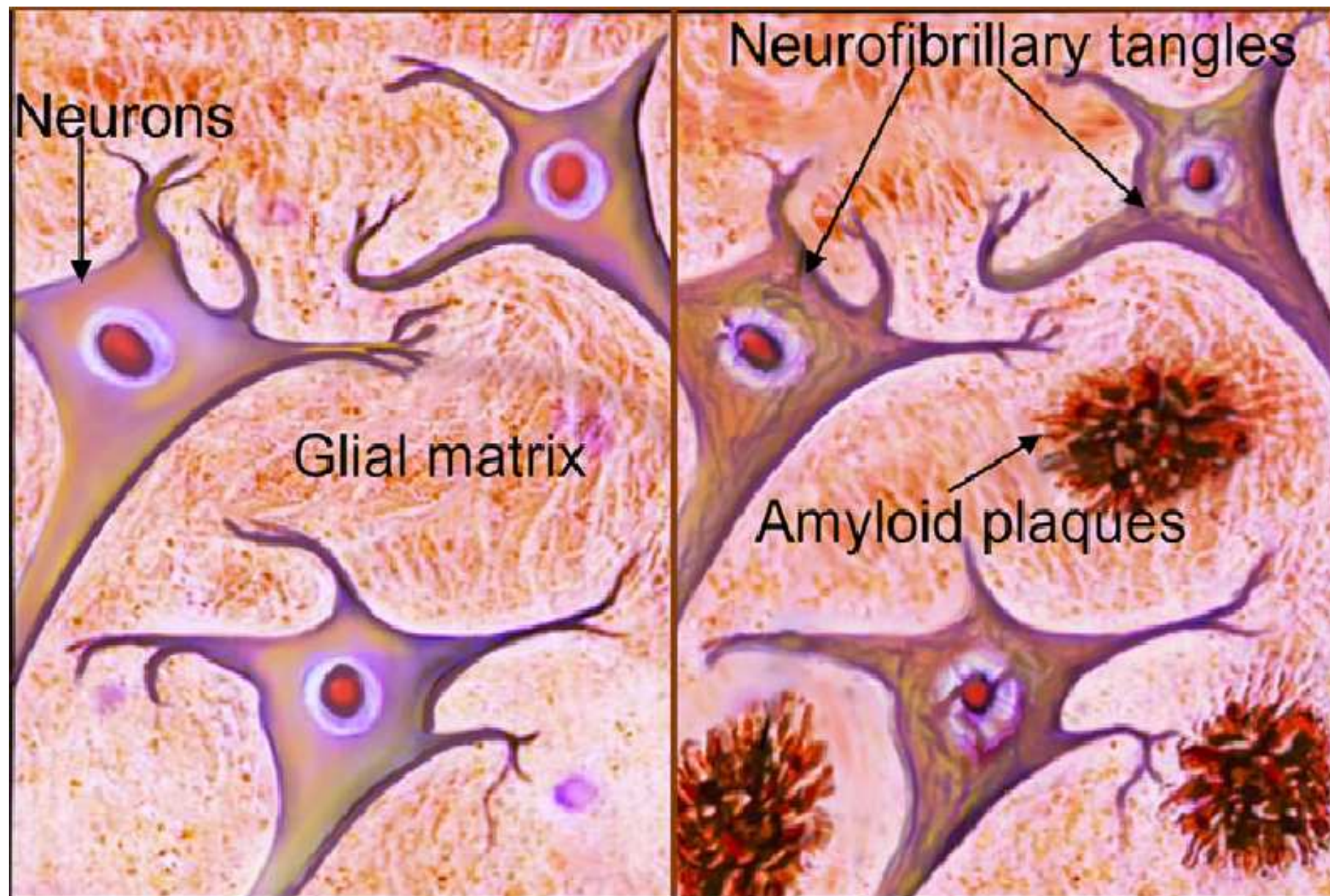
+++ b-amiloide

Acúmulo extracelular, en parénquima y la pared de las vénulas de la sustancia gris en forma de fibrillas, con posterior conformación de placas seniles, primer hecho a anatomopatológico observable de la enfermedad. El amiloide se une a receptores celulares específicos en la neurona, lo que favorece formación de citoquinas, radicales libres, factor de necrosis tumoral, que provocan daños a la membrana neuronal y al ADN mitocondrial.

Placas seniles



Ovillos neurofibrilares



Los ovillos neurofibrilares son el segundo sello distintivo de la EA, caracterizados por inclusiones proteicas intraneuronales resultantes de la agregación de una proteína, la proteína τ , mal plegada y anormalmente fosforilada.

Nuevas líneas de tratamiento

Inmunoterapia anti-amiloide Anti-IgG1

Anticuerpos monoclonales IgG1 humanizados que se une con gran afinidad a las protofibrillas solubles de beta-amiloide. De esta manera, disminuye la aglomeración de beta-amiloide y con ello menos formación de placas seniles

2021 - Aducanumab - discontinuado

Enero 2023 - Lecanemab

Ensayo clínico CLARITY publicado en el New England Journal medicine : pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia leve que recibieron lecanemab mostraron una tasa de deterioro cognitivo un 27 % más lenta en comparación con los del grupo placebo.

Julio 2023 - Donanemab

Journal of the American Medical Association: ralentización de un 32%

Indicación:
Demencia leve
Demencia precoz 2a B-amiloide

Papel del radiólogo

ARIAS

Amyloid-related
imaging abnormalities

en RM

ARIAS

Anomalías en la imagen tras el inicio del tratamiento inmunoterápico.

Hallazgos en la RM que pueden aparecer secundarios al efecto de la inmunoterapia y que condicionan afectación clínica a los pacientes, en algunos casos con consecuencias graves.

Secundarios a la eliminación de los depósitos de amiloide de las arterias cerebrales por:

- Alteración de la BHE

- Respuesta inmunitaria

Se pudiesen presentar semanas/meses incluso después del tratamiento.

Frecuencia: 10-30% pacientes (Lecanemab presentó un 21%)
Mayoritariamente asintomáticos

3 % Eventos graves, incluso con síntomas simuladores de ictus

Existen dos tipos de alteraciones en imagen:

- ARIA-e + frec

Incluyen el edema vasogénico y derrame en surcos

- ARIA-h

microhemorragias y siderosis superficial
(+/- hemorragia intraparenquimatosa y hemorragia
intraventricular)

ARIA-e

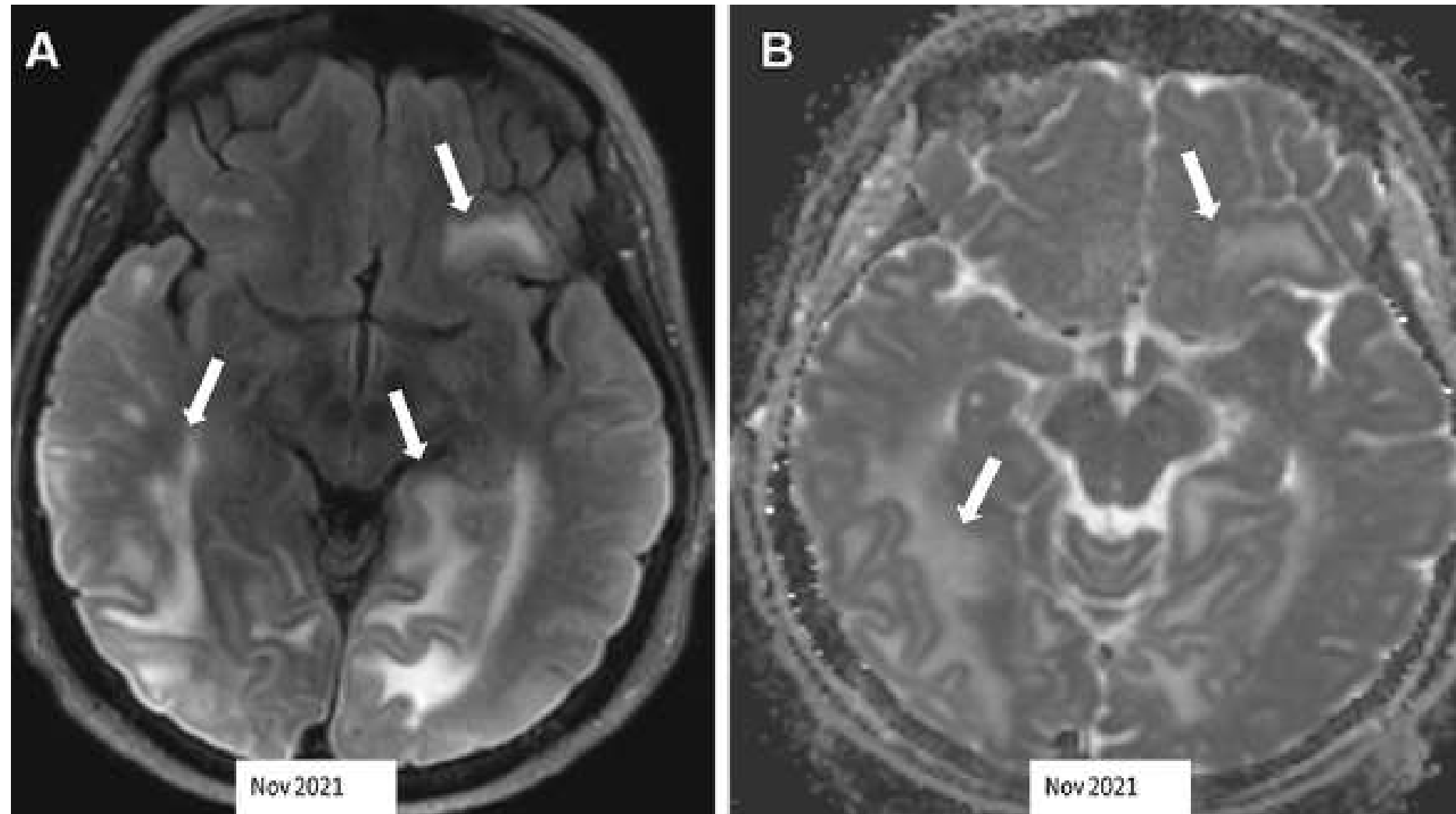
Edema vasogénico

- Hiperintenso en FLAIR
- Difusión aumentada
- Leve efecto masa
- Leve realce leptomeníngeo
- Distribución predominantemente occipital y asimétrica.
- No restringe ni presenta realce.

Derrame en surcos

La gravedad depende del tamaño y del número de áreas afectadas. La mayoría de los casos son transitorios y pueden continuar tratamiento.

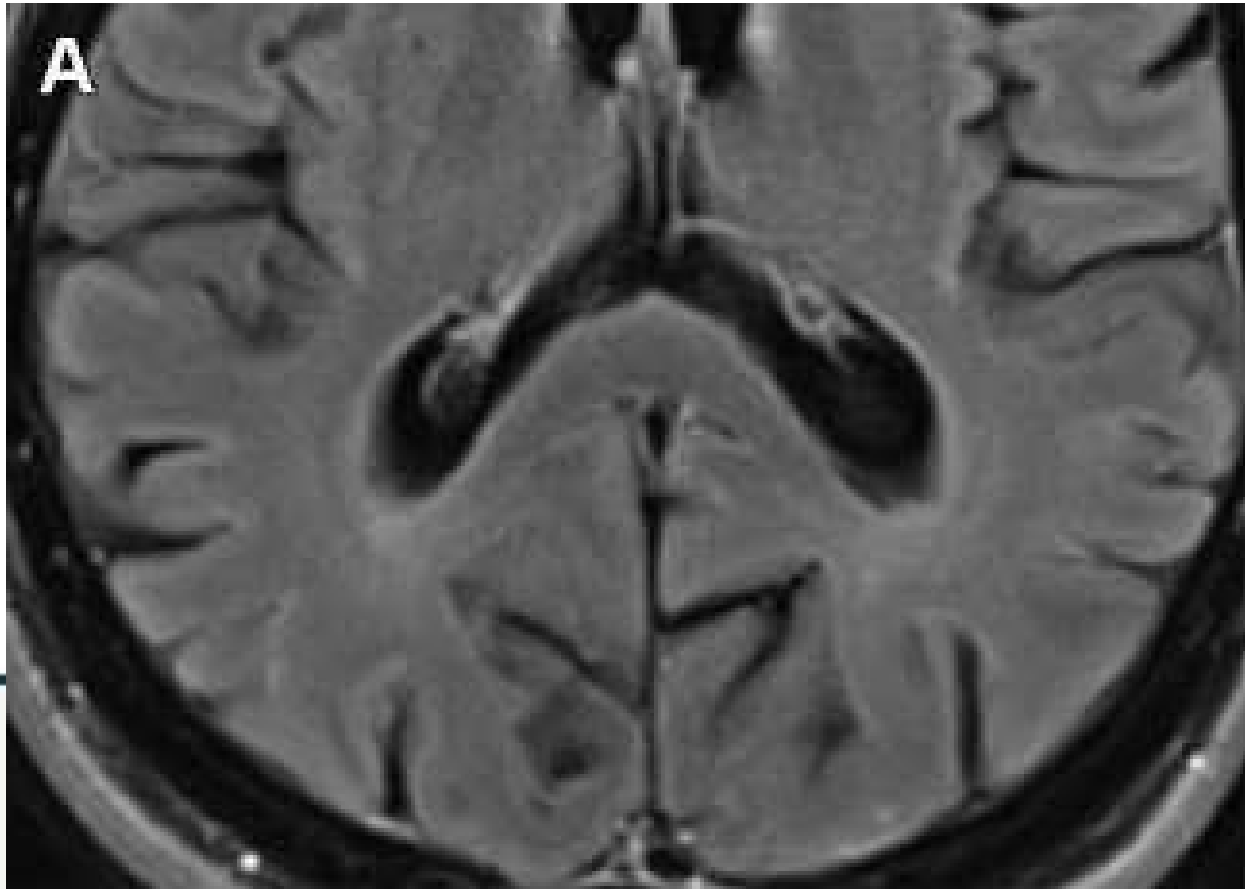
ARIA-e



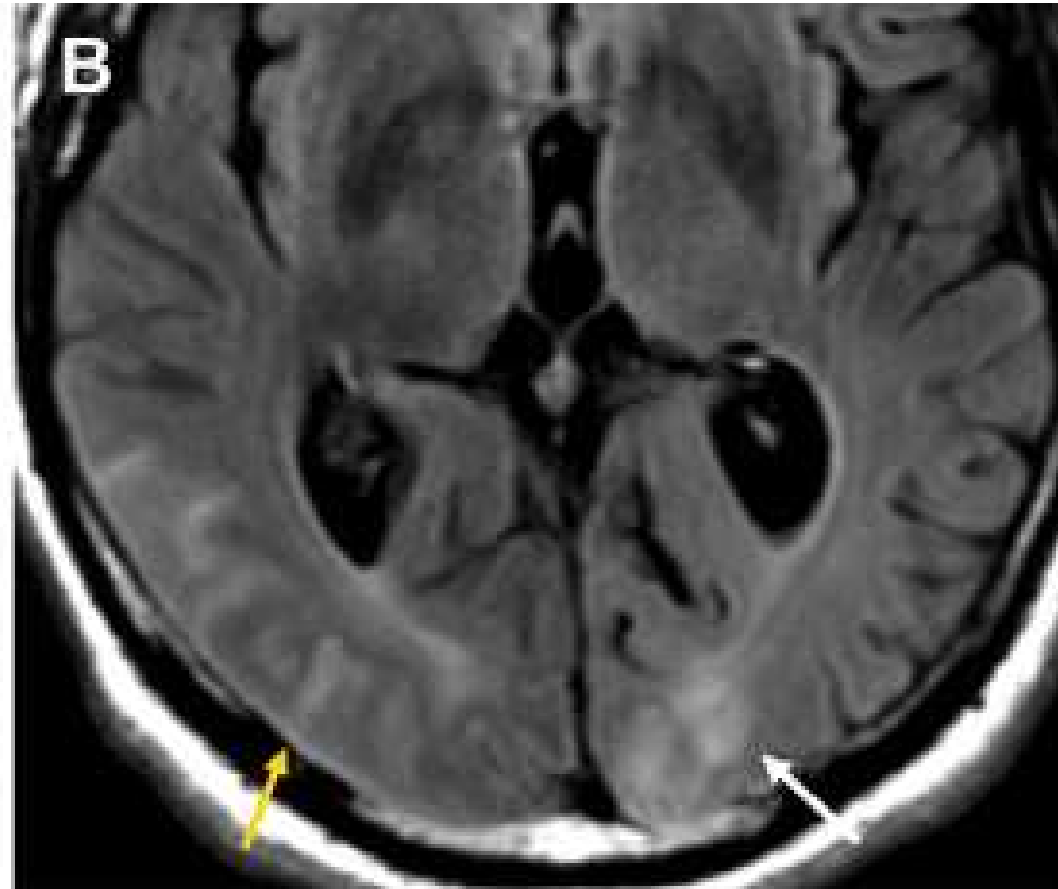
ARIA-E grave (edema) en una mujer de 69 años que recibía tratamiento con aducanumab para la EA, con cefaleas y dificultad para encontrar palabras.

Las imágenes axiales de RM cerebral muestran edema subcortical multifocal con hiperintensidad FLAIR y aumento de la difusión en el mapa del coeficiente de difusión aparente (ADC), con algunas áreas que miden más de 10 cm.

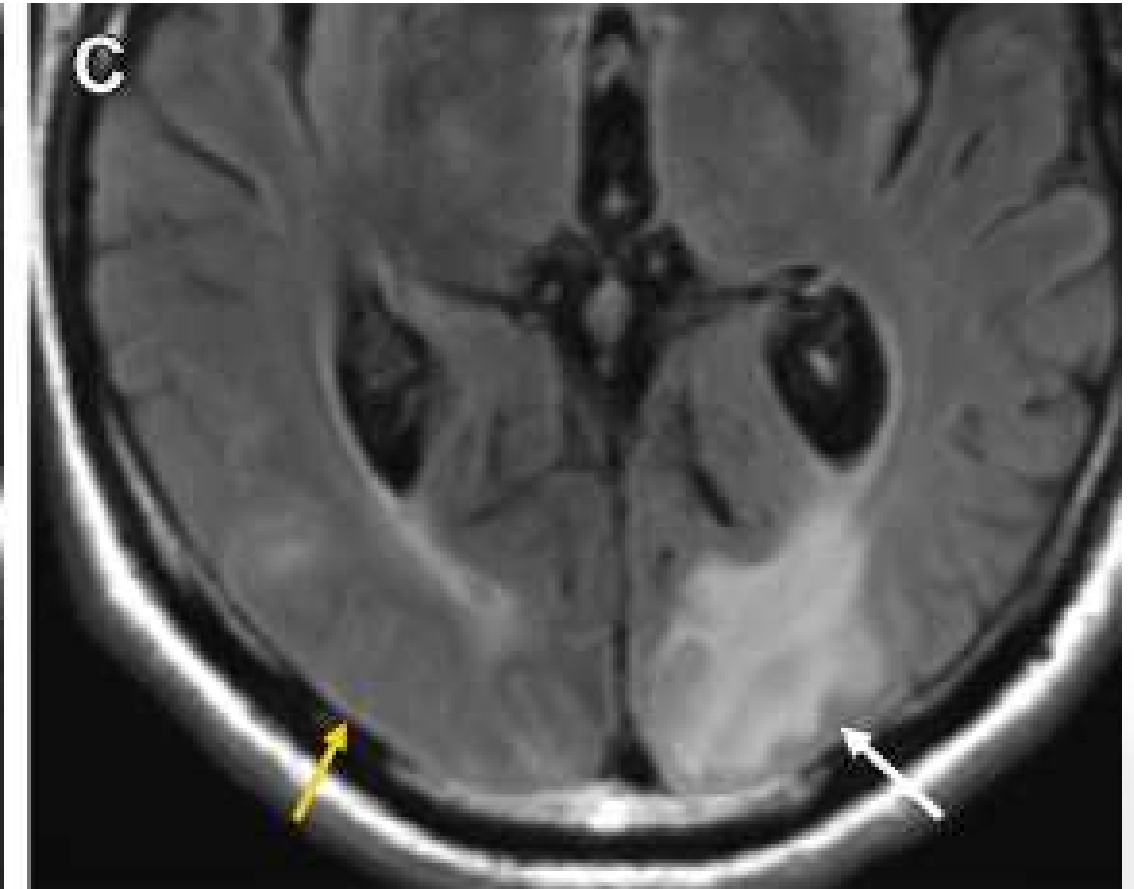
ARIA-e



Hombre de 61 años que recibía terapia con aducanumab.
La imagen axial de RM basal previa al tratamiento no presentaba alteraciones



Con posterior desarrollo de derrame en el lóbulo occipital derecho (flecha amarilla) y edema en el lóbulo occipital izquierdo (flecha blanca) en una imagen axial de RM obtenida 3 semanas después de la infusión de la dosis.

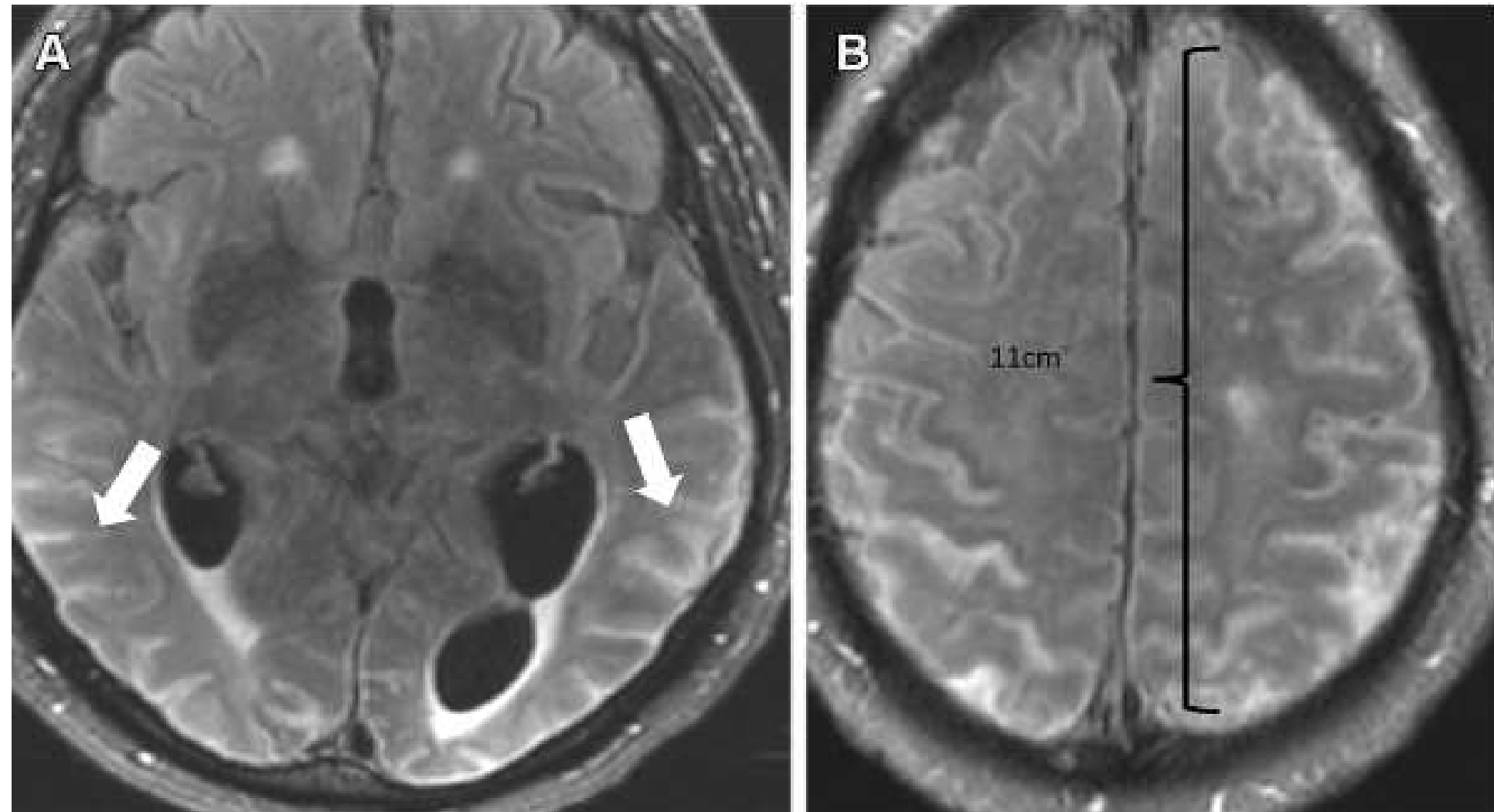


La imagen de RM de seguimiento después de la cuarta ronda de infusión muestra una resolución casi completa del derrame occipital derecho (flecha amarilla) con empeoramiento del edema del lóbulo occipital izquierdo (flecha blanca).

ARIA-e

Anciano con cefalea tras inicio de tratamiento con aducanumab.

Las imágenes axiales de RM cerebral tras 3 semanas después de la dosis completa muestran exudados multifocales a lo largo de los surcos con hiperintensidad FLAIR (flechas en la primera imagen) con un sutil realce leptomeníngeo (segunda imagen). Se suspendió el tratamiento y se observó la resolución completa del derrame tras su interrupción.



ARIA-h

Microhemorragias ->

Focos redondeados <1 cm con caída de señal en gradiente

Siderosis cortical ->

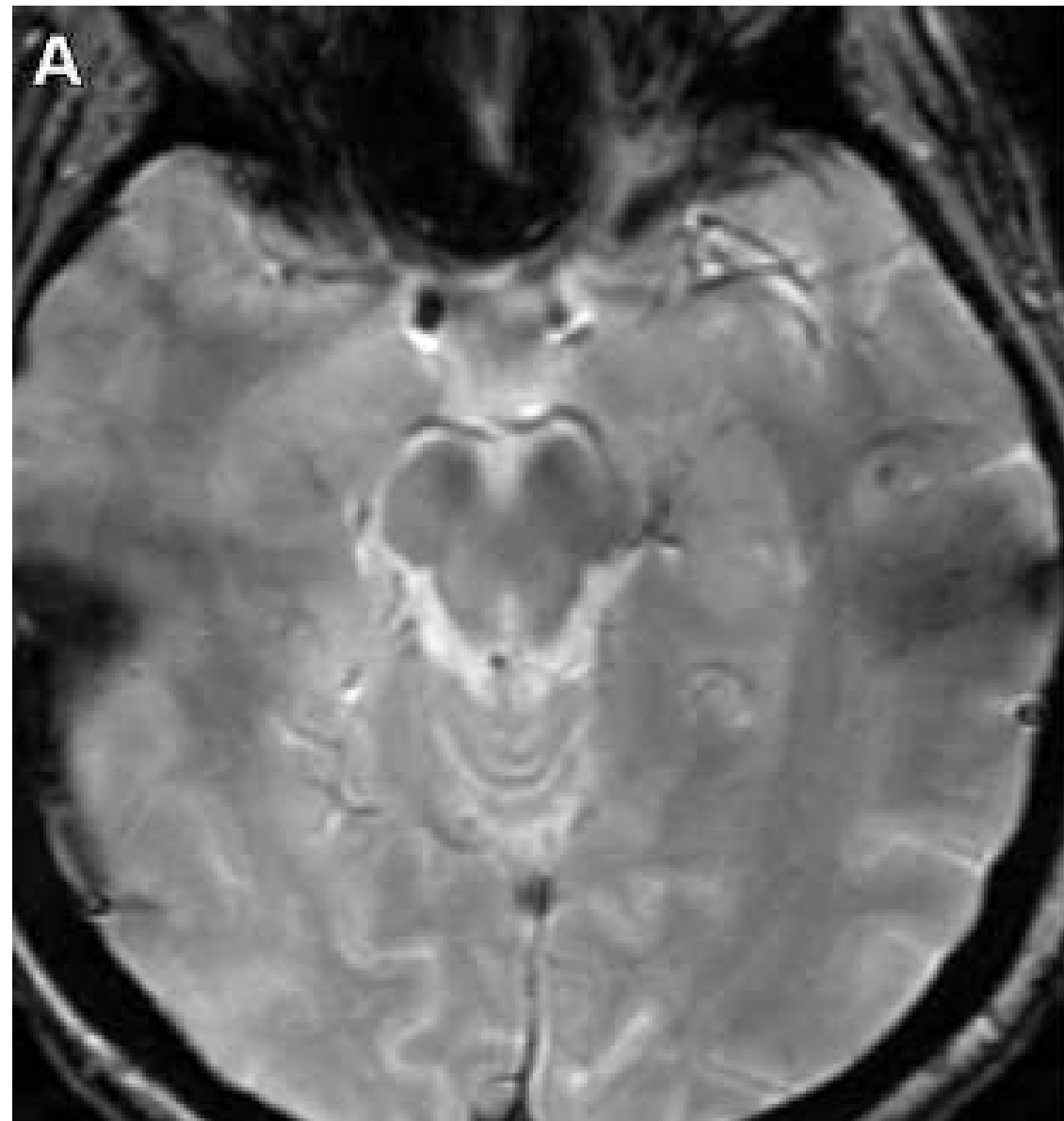
Áreas curvilíneas de caída de señal a lo largo de la superficie cerebral

La gravedad la marcará el número de nuevas microhemorragias o focos de siderosis, por lo tanto es imprescindible realizar una RM pre-tratamiento.

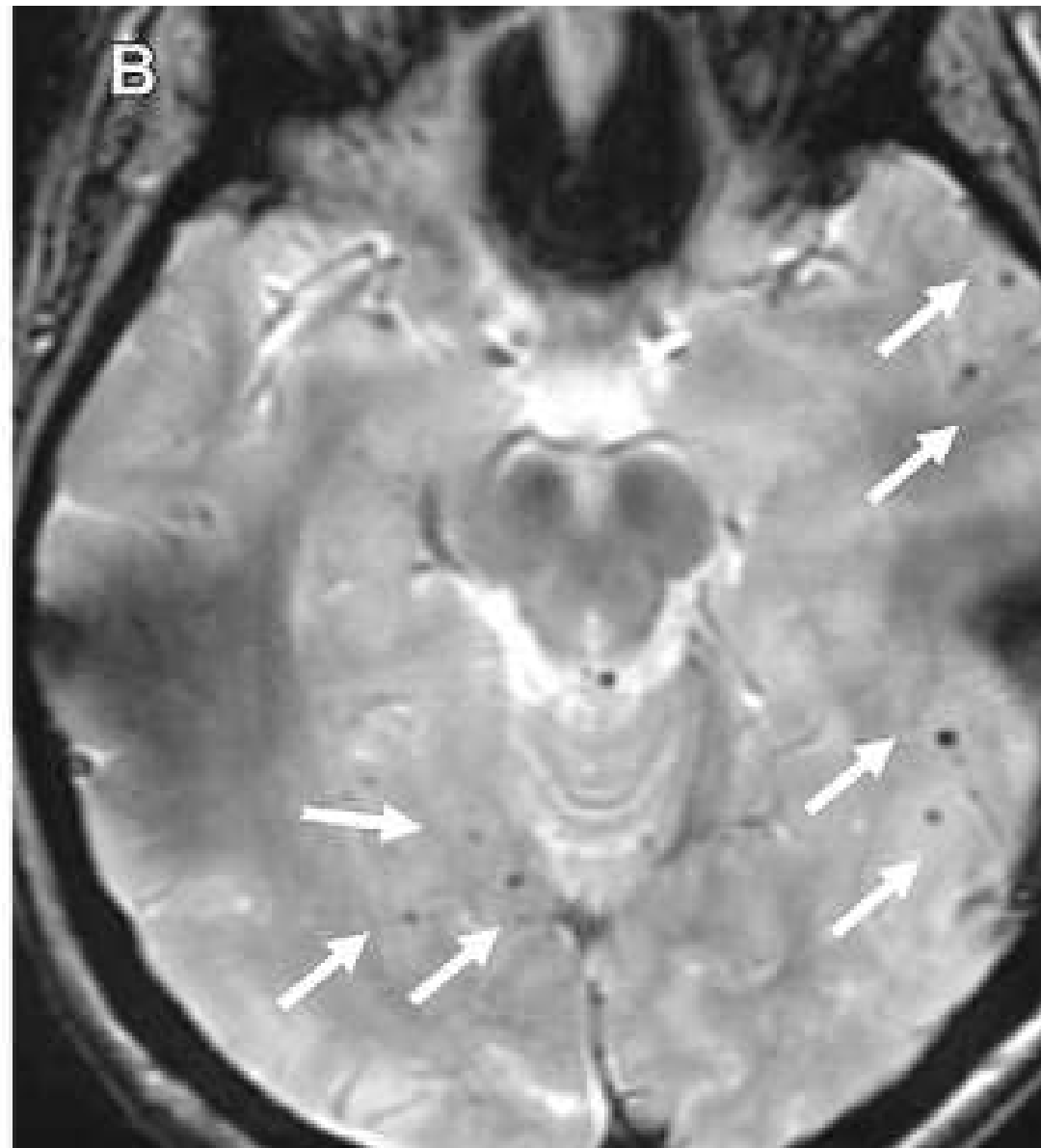
Suelen ser irreversibles. Se recomienda valorar interrupción del tratamiento con su aparición.

La siderosis superficial es la manifestación menos frecuente pero puede ser sintomática, requiriendo con frecuencia la suspensión temporal o completa del tratamiento.

ARIA-h



Pre-tratamiento



A las 7 semanas

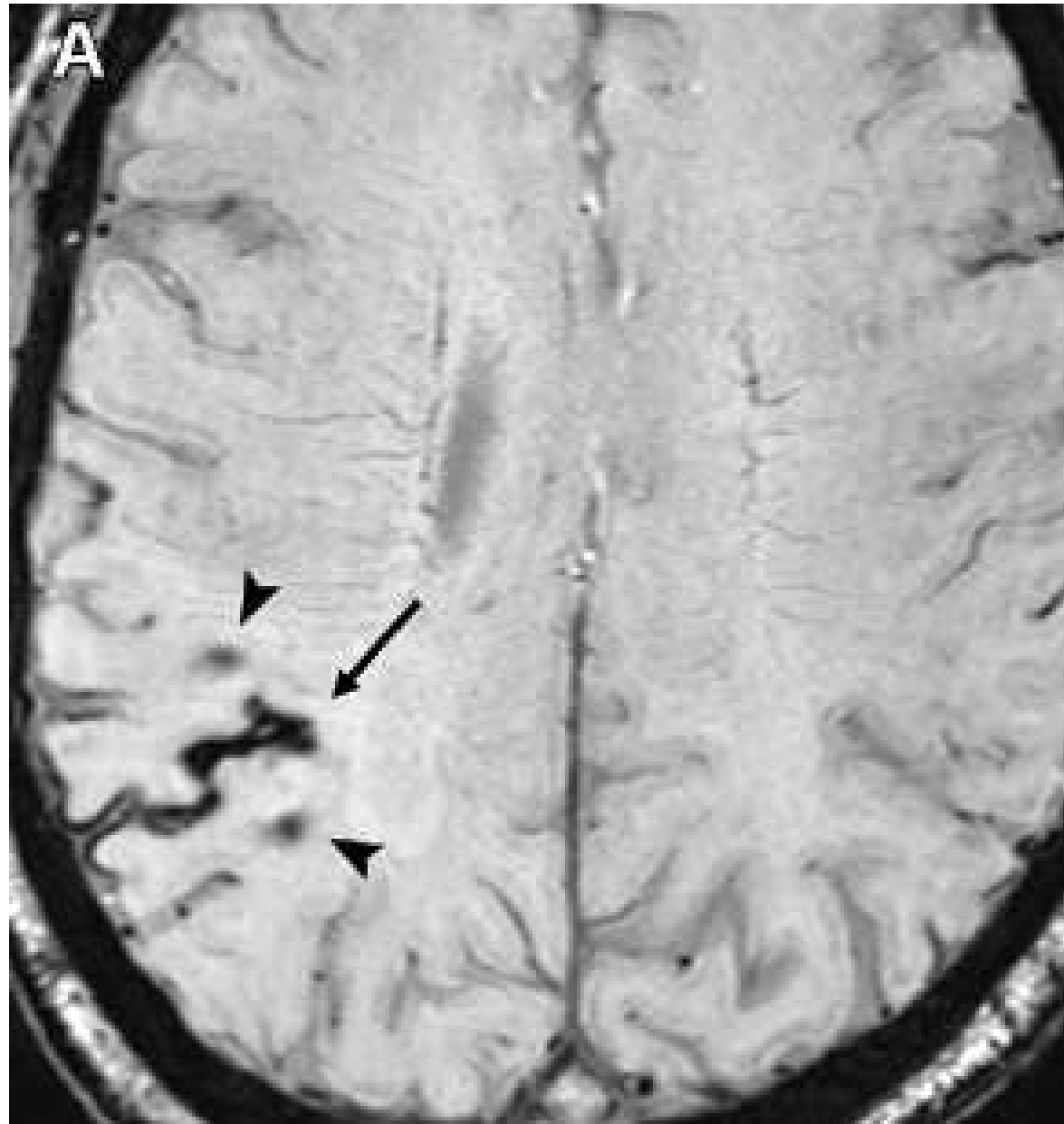
Varón sin síntomas clínicos que recibía tratamiento con aducanumab.

La imagen axial basal de la RM GRE no mostró ninguna anomalía.

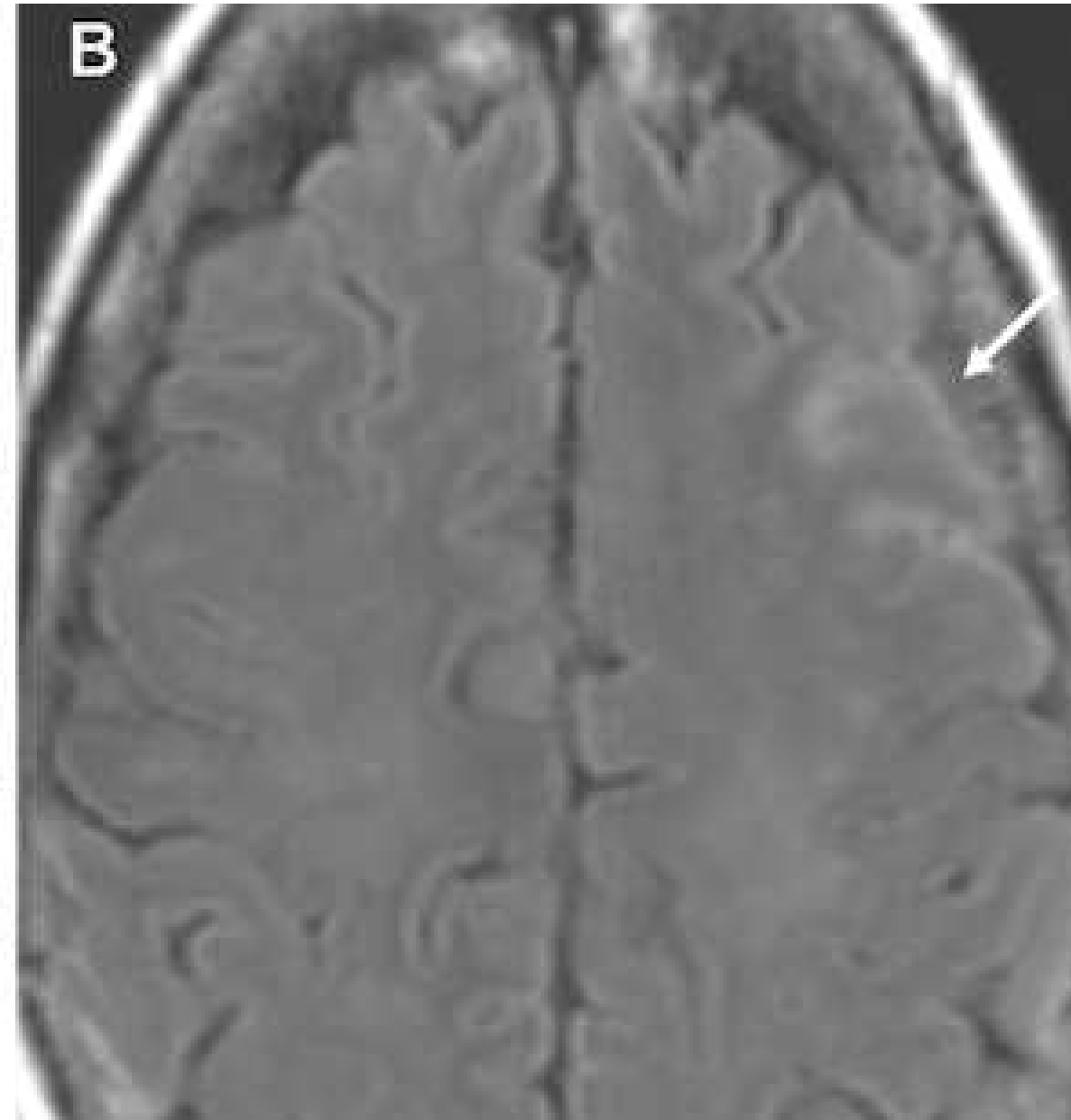
Tras el inicio del tratamiento, desarrolló siete nuevas microhemorragias obtenida 7 semanas después de la dosis objetivo.

El tratamiento se suspendió durante algunas semanas y se reanudó tras documentarse hallazgos estables en la RM de seguimiento.

ARIA-h



Pre-tratamiento



A las 4 semanas

Mujer con cefalea en tratamiento con aducanumab.

La resonancia magnética basal no mostró hallazgos relevantes. Se realizó una resonancia magnética a las 4 semanas después de la dosis completa. Las imágenes axiales de RM ponderadas en T2* GRE (A) y FLAIR (B) de la cuarta semana muestran una nueva zona de siderosis superficial, dos microhemorragias en la convexidad parietal derecha y una sutil zona de derrame a lo largo de los surcos frontales izquierdos.

El tratamiento se suspendió.

Riesgo de presentar ARIAs

Mayor riesgo al inicio del tratamiento, y presenta una relación directamente proporcional a la duración y a la dosis del mismo. Por estos motivos, se ha propuesto aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar un nivel de dosis terapéutica para reducir la incidencia de ARIA.

Se recomiendan múltiples exploraciones y controles de resonancia magnética cerebral sin contraste para controlar la aparición de ARIA, especialmente durante el inicio del tratamiento.

En caso de aparición de los mismos, se valora la retirada del tratamiento.

Cuándo realizar RM

Antes de iniciar tratamiento

Según la FDA:

Para el Lecanemab y Donanemab se recomienda una prueba de imagen reciente, sin especificar tiempo.

Para el Aducanumab, se recomienda tener una prueba de imagen máximo de 1 año de antigüedad.

Según la ASNR:

Recomendada realizar una RM 3-6 meses antes del inicio del tratamiento.

Incluso 12 meses antes si ninguna microhemorragia.

Cuándo realizar RM

En tratamiento

- En el primer año realizar 3-4 controles

- Específicos según tratamiento

Lecanemab previa a la dosis 5a, 7a y 14a

Donanemab 2a, 3a, 4a y 7a

+/- mensuales si presencia de ARIAs (hasta estabilidad de ARIAh
o resolución de ARI Ae)

+/- inmediato si clínica

71% de lesiones aparecen en las dos primeras RM
A partir de los 6 meses, infrecuentes

Datos limitados de control a largo plazo

Cómo realizar controles

Propuesta de la ASNR

T2 FLAIR 3D

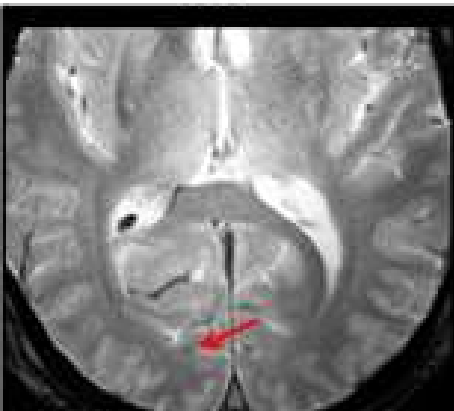
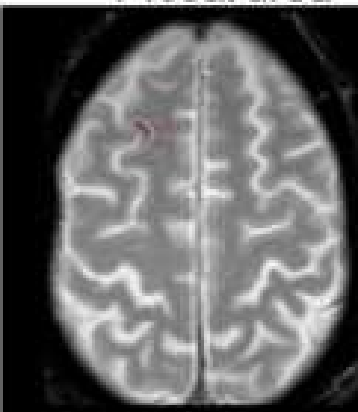
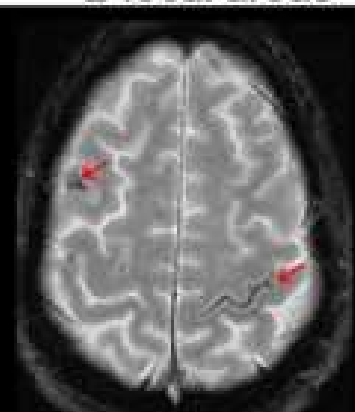
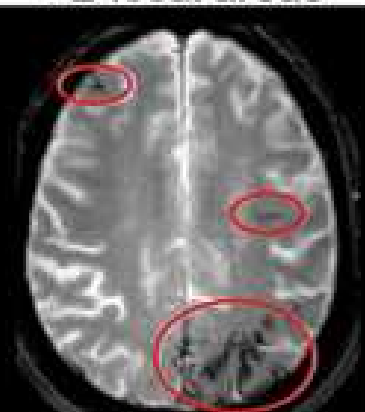
T2 Eco de gradiente

DWI

T1 3D (opcional)

ARIA radiographic severity score

American society of Neuroradiology (ASNR)

	Mild	Moderate	Severe
ARIA-E (new, treatment emergent sulcal and/or cortical/subcortical FLAIR hyperintensity)	One location < 5cm	One location 5-10 cm OR More than one location each < 10 cm	One or more location > 10 cm
			
ARIA-H (new, treatment emergent microhemorrhage)	≤ 4	5-9	≥ 10
			
ARIA-H (new, treatment emergent superficial siderosis)	1 focal area	2 focal areas	> 2 focal areas
			

La ASNR ha propuesto esta puntuación de gravedad por imagen de las ARIAs para posteriormente decidir manejo terapéutico.

ARIA-E	Leve	Moderada	Grave
Asintomático	Continuar con la dosis actual	Suspender dosis; una vez los hallazgos se resuelvan, reanudar dosis	Suspender dosis; una vez que los hallazgos se resuelvan, reanudar dosis
Leve, moderada	Suspender dosis; una vez que ARIA-E se resuelva, reanudar	Suspender dosis; una vez que ARIA-E se resuelva, reanudar	Suspender dosis; una vez que ARIA-E se resuelva, reanudar
Grave	Discontinuar tratamiento	Discontinuar tratamiento	Discontinuar tratamiento

ARIA-H	Leve	Moderada	Grave
Asintomático	Continuar	Suspender dosis; una vez que los hallazgos se resuelvan, reanudar	Discontinuar tratamiento
Leve, moderada	Suspender dosis; una vez que ARIA H se resuelva, se reanuda	Suspender dosis; una vez que ARIA-H se resuelva, se reanuda	Suspender dosis; una vez que ARIA-H se resuelva, se reanuda
Grave	Discontinuar tratamiento	Discontinuar tratamiento	Discontinuar tratamiento

Conclusión

- Inmunoterapia como línea innovadora de tratamiento de las demencias.
 - Los efectos secundarios más comunes (ARIA-E y ARIA-H) comparten un mecanismo fisiopatológico común.
 - La determinación de ARIA desempeña un papel fundamental en la monitorización de la seguridad y las decisiones en la práctica clínica.
 - Se debe establecer un plan de monitorización con un enfoque multidisciplinario (neurólogos y radiólogos) familiarizados con los aspectos clínicos y de imagen de ARIA.
-

BIBLIOGRAFÍA

1. Agarwal, A., Gupta, V., Brahmbhatt, P., Desai, A., Vibhute, P., Joseph-Mathurin, N., & Bathla, G. (2023). Amyloid-related Imaging Abnormalities in Alzheimer Disease Treated with Anti–Amyloid- β Therapy. *RadioGraphics*, 43(9). <https://doi.org/10.1148/rg.230009>
 2. Revett, T. J., Baker, G. B., Jhamandas, J. H., & Kar, S. (2013). Glutamate system, amyloid β peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 38(1), 6–23.
 3. Yu, F. F. (2023). Invited Commentary: Radiologist's Role in Anti-Amyloid Therapy for Alzheimer Disease. *RadioGraphics*, 43(9). [https://doi.org/10.1148/rg.230205​;contentReference\[oaicite:1\]{index=1}](https://doi.org/10.1148/rg.230205​;contentReference[oaicite:1]{index=1})
 4. van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L. D., & Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 388(1), 9–21. [https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948​;contentReference\[oaicite:1\]{index=1}](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948​;contentReference[oaicite:1]{index=1})
 5. Gra Menéndez, S., Padrón Pérez, N., & Llibre Rodríguez, J. de J. (2002). Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(4), 243–261
 6. Yan, S. D., Chen, X., Fu, J., Chen, M., Zhu, H., Roher, A., Slattery, T., Zhao, L., Nagashima, M., Morser, J., Migheli, A., Nawroth, P., Stern, D., & Schmidt, A. M. (1996). RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature*, 382(6593), 685–691. <https://doi.org/10.1038/382685a0>
 7. Agarwal, A., Gupta, V., Brahmbhatt, P., Desai, A., Vibhute, P., Joseph-Mathurin, N., & Bathla, G. (2023). Amyloid-related Imaging Abnormalities in Alzheimer Disease Treated with Anti–Amyloid- β Therapy. *RadioGraphics*, 43(9), e230009. [https://doi.org/10.1148/rg.230009​;contentReference\[oaicite:1\]{index=1}](https://doi.org/10.1148/rg.230009​;contentReference[oaicite:1]{index=1})
 8. Rahman, A., Hossen, M. A., Chowdhury, M. F. I., Bari, S., Tamanna, N., Sultana, S. S., Haque, S. N., Al Masud, A., & Saif-Ur-Rahman, K. M. (2023). Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 23(3), 512–522. <https://doi.org/10.1111/psyg.12944>
 9. Benzinger, T. L. S. (2022). Defining a standardized MRI acquisition protocol to be proposed to ICARE AD sites for ARIA monitoring. Abstract presented at the American Academy of Neurology 2022 Annual Meeting, San Francisco, CA
-