# Biomarcadores no diagnóstico do Alzheimer: seria esse o futuro?

# Biomarkers in Alzheimer's diagnosis: could this be the future?

DOI:10.34119/bjhrv4n3-312

Recebimento dos originais: 22/05/2021
Aceitação para publicação: 22/06/2021

**Anna Sophia Almeida Gouveia**
Acadêmica de Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC)
Endereço Institucional: Av. Independência, 2293 - Universitário, Santa Cruz do Sul/RS, 96815-900
E-mail: annagoweia@gmail.com

**Lucas Reis Oliveira**
Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS)
Endereço Institucional: Av. Governador Marcelo Déda, 13 – Centro, Lagarto/SE, 49400-000
E-mail: lucasreis.1898@gmail.com

**Daniel Andrade Matias**
Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS)
Endereço Institucional: Av. Marechal Rondon, s/n - Jardim Rosa Elze, São Cristóvão/SE, 49100-000
E-mail: danielandrademathias@gmail.com

**Wianne Santos Silva**
Acadêmico de Medicina da Universidade Tiradentes (UNIT)
Endereço Institucional: Av. Murilo Dantas, 300 - Farolândia, Aracaju/SE, 49032-490
E-mail: wiannessilva@gmail.com

**RESUMO**
Objetivo: A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, contudo permanece como um distúrbio neurodegenerativo de etiologia indefinida. Assim, objetivou-se analisar artigos da literatura dos últimos dez anos acerca dos critérios clínicos e biomarcadores para definição do diagnóstico precoce da DA. Metodologia: Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Cochrane, e EMBASE, com os descritores "Alzheimer", "diagnóstico" e "biomarcadores" para seleção dos artigos. Foram excluídas publicações anteriores ao ano de 2010. Resultados e Discussão: O diagnóstico definitivo da DA é inaplicável na prática clínica, pois só é possível por meio de exame histopatológico. Desse modo, o diagnóstico é baseado em critérios clínicos que incluem histórico de início insidioso e curso progressivo de declínio cognitivo, exclusão de outras etiologias e documentação de comprometimentos cognitivos em um ou mais domínios. Nesse cenário, os biomarcadores moleculares possibilitariam uma nova acurácia diagnóstica refletindo a neurodegeneração de forma precoce e precisa, na medida em que podem ser usados para identificar pessoas assintomáticas ou com déficits cognitivos leves que apresentam alto risco de desenvolver demência devido à DA. Os três biomarcadores mais promissores são peptídeo amiloide-beta-1-42, proteína tau total e tau hiperfosforilada na treonina 181 no líquor. Além desses três marcadores liquóricos, vários

candidatos em potencial foram identificados tanto no líquor quanto em outros fluidos corporais. No entanto, é improvável que apenas um biomarcador possa servir como parâmetro diagnóstico ou prognóstico para DA: o uso de combinações mostra-se mais sensível e específico para distinguir DA de outras demências. Conclusão: Os biomarcadores são essenciais para diagnóstico precoce, pois facilitarão a intervenção antes da sintomatologia característica da doença e, portanto, propiciarão um melhor tratamento. Todavia, atualmente nenhum biomarcador molecular ainda foi estabelecido como método de diagnóstico, embora estudos mostrem uma tendência promissora para que isso ocorra futuramente.

**Palavras-Chave:** Doença de Alzheimer, Diagnóstico, Biomarcadores.

**ABSTRACT**
Objective: Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, yet it remains a neurodegenerative disorder of undefined etiology. Thus, we aimed to analyze literature articles from the last ten years about the clinical criteria and biomarkers for defining the early diagnosis of AD. Methodology: PubMed, Cochrane, and EMBASE databases were used to select articles using the descriptors "Alzheimer's disease," "diagnosis," and "biomarkers. Publications prior to 2010 were excluded. Results and Discussion: The definitive diagnosis of AD is inapplicable in clinical practice, because it is only possible through histopathological examination. Thus, the diagnosis is based on clinical criteria that include history of insidious onset and progressive course of cognitive decline, exclusion of other etiologies and documentation of cognitive impairment in one or more domains. In this scenario, molecular biomarkers would enable new diagnostic accuracy by reflecting neurodegeneration early and accurately, as they can be used to identify asymptomatic people or those with mild cognitive deficits who are at high risk of developing dementia due to AD. The three most promising biomarkers are amyloid-beta-1-42 peptide, total tau protein, and tau hyperphosphorylated at threonine 181 in CSF. In addition to these three CSF markers, several potential candidates have been identified in both CSF and other body fluids. However, it is unlikely that only one biomarker can serve as a diagnostic or prognostic parameter for AD: the use of combinations is shown to be more sensitive and specific to distinguish AD from other dementias. Conclusion: Biomarkers are essential for early diagnosis, as they will facilitate intervention before the characteristic symptoms of the disease and therefore provide better treatment. However, currently no molecular biomarker has yet been established as a diagnostic method, although studies show a promising trend for this to occur in the future.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, Diagnosis, Biomarkers.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais frequente de demência em idosos, aumentando sua prevalência significativamente com o avançar da idade, fator de risco mais importante. Tanto fatores de risco adquiridos durante a vida quanto histórico familiar e fatores genéticos estão envolvidos no quadro. Além do avançar da idade, fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, níveis elevados de LDL e

baixos de HDL na meia-idade, diabetes mellitus (DM), níveis elevados de homocisteína, tabagismo e histórico de traumatismo cranioencefálico (TCE) são relacionados com a ocorrência da DA. Em contrapartida existem alguns fatores protetores documentados, como alta escolaridade, atividade intelectual produtiva, prática de atividade física e alguns fatores alimentares, como a dieta mediterrânea (NETO; TAKAYANAGUI, 2013).

Os fatores genéticos, por sua vez, ainda são objeto de estudo, no entanto já foi documentado que história familiar de demência e mutações hereditárias dominantes no gene épsilon 4 (ε4) da Apolipoproteína E (APOE), o qual atua sobre os peptídeos beta-amiloides cerebrais, são fatores de risco para desenvolvimento da DA. O padrão de herança autossômica dominante pode levar por gerações algumas mutações importantes, principalmente na DA de início precoce, como as relacionadas à proteína precursora de amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) e presenilina 2 (PSEN2). Essas mutações, por serem altamente penetrantes, indicam que quase 100 por cento das pessoas afetadas desenvolverão a doença em algum momento da vida (KEENE; MONTINE; KULLER, 2021).

As alterações neuropatológicas essenciais da DA envolvem alguns achados, como as placas neuríticas que geram lesão neuronal e são causadas pelo depósito de beta-amiloide, e os emaranhados neurofibrilares, os quais causam degeneração neuronal. Ademais, esses emaranhados neurofibrilares substituem os microtúbulos neuronais que tiveram sua estabilização prejudicada, uma vez que há uma alteração funcional na proteína Tau, responsável por esse processo de estabilização (KEENE; MONTINE; KULLER, 2021; SERENIKI; VITAL, 2008).

No que diz respeito à evolução clínica dos pacientes com doença de Alzheimer, a fase inicial dura em média de 2 a 3 anos e é caracterizada por sintomas inespecíficos, como déficit de memória: atividades como lembrar datas, compromissos e nomes tornam-se cada vez mais difíceis. Os pacientes começam, em geral, a perder objetos como chaves e cartões. Já numa segunda fase, que pode variar entre 2 e 10 anos, há uma deterioração mais severa da cognição, associada a déficits focais como afasia, apraxia, agnosia, alterações visuoespaciais e visuoconstrutivas. Esse quadro acarreta a perda da capacidade de realização de tarefas diárias, ocasionando um declínio funcional. Na fase mais avançada da DA, o paciente encontra-se com suas funções cognitivas gravemente comprometidas. Além da sintomatologia supracitada nos estágios anteriores, podem surgir incontinência urinária e fecal. Os pacientes tornam-se cada vez mais dependentes,

chegando a ficar acamados, o que predispõe a lesões por pressão, pneumonias e infecções de trato urinário, as quais podem levá-los a óbito (FREITAS; PY, 2016).

O diagnóstico definitivo da Doença de Alzheimer é inaplicável na prática clínica, uma vez que é realizado por análise histopatológica. No entanto, uma investigação clínica bem conduzida, incluindo testes neuropsicológicos e exames de imagem, podem sugerir o diagnóstico. Desse modo, há uma busca por alternativas que aumentem a acurácia diagnóstica diante da impossibilidade de realização da análise histopatológica. O uso de biomarcadores com este propósito vem sendo analisado nos últimos anos, com uma hipótese de que eles possibilitariam uma intervenção precoce ao ajudar na detecção de estágios iniciais da doença. Os três biomarcadores mais promissores são o peptídeo amiloide-beta-1-42, proteína tau total e tau hiperfosforilada na treonina 181 no líquor (BJERKE; ENGELBORGHS, 2018). Assim, o presente estudo objetivou analisar artigos da literatura dos últimos dez anos acerca dos critérios clínicos e biomarcadores para definição do diagnóstico precoce da DA.

## 2 METODOLOGIA

Os autores do presente estudo utilizaram as bases de dados PubMed, Cochrane, e EMBASE para busca dos artigos a serem utilizados, por meio dos descritores “Alzheimer”, “diagnóstico” e “biomarcadores”. Foram excluídas publicações anteriores ao ano de 2010.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença de Alzheimer (DA) apresenta como principal mecanismo fisiopatológico o aumento de placas extracelulares beta-amiloide (βA) e depósitos intraneuronais de emaranhados neurofibrilares. Estes últimos são filamentos helicoidais emparelhados e constituídos por proteínas tau hiperfosforiladas, enquanto as placas βA são formados por unidades macromoleculares insolúveis de peptídeos agregados. O estado hiperfosforilado supracitado é conhecido por facilitar a agregação da proteína tau nos filamentos helicoidais, levando à desestabilização dos microtúbulos, e, por conseguinte, degeneração da membrana e dano neuronal (CALSOLARO; EDISON, 2016).

A manifestação clínica típica e, frequentemente, a mais precoce da DA é o comprometimento seletivo da memória. Embora, atualmente, existam tratamentos disponíveis que possam melhorar a sintomatologia, ainda não há cura ou terapia

efetivamente modificadora da doença. Os tratamentos não interrompem ou revertem, apenas retardam o curso do declínio cognitivo, no entanto por ser uma doença neurodegenerativa é inevitável sua progressão em todos os pacientes acometidos (MORTAMAIS et al., 2017). Devido a esse cenário, o diagnóstico tardio da DA constitui um grande obstáculo para o manejo eficaz da doença. Portanto, ferramentas que viabilizem o diagnóstico precoce e preciso são urgentemente necessários. O diagnóstico da DA é, normalmente, feito com base em exames clínicos, laboratoriais e de neuroimagem cerebral, associado à avaliação do histórico familiar e testes neuropsicológicos, seguindo as normas do National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) e da Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER, s.d.; BILLMANN; PEZZINI; POETA, 2019; FROTA et al., 2011; NITZSCHE; MORAES; TAVARES, 2015;). Sendo assim, é comumente diagnosticada sintomaticamente por meio da ocorrência de perda significativa de memória, declínio cognitivo global e comprometimento das atividades de vida diária. A posteriori, no curso da doença, o colapso das funções físicas, como andar, engolir e movimentos gerais, acaba levando à morte (CUMMINGS et al., 2015).

Nesse cenário os biomarcadores são amplamente estudados no que tange ao processo molecular e degenerativo da DA, posto que podem viabilizar o diagnóstico mais acurado e precoce até mesmo em pacientes assintomáticos. Além disso, podem ser usados para auxiliar no diagnóstico diferencial de demência de início precoce, apresentações atípicas da DA e em outras doenças neurodegenerativas não amiloides. Contudo, atualmente, esse recurso ainda não está indicado para fins diagnósticos de rotina, na medida em que não há padronização, o acesso aos biomarcadores é limitado e há carência de dados para garantir que os critérios que incluem o uso de biomarcadores foram projetados de forma adequada (MCKHANN, 2011).

Na DA, há a evidência de um aumento da produção do fragmento Aβ antecessor da proteína precursora de amiloide (APP) e a formação de moléculas acumuladas que alteram a comunicação com os neurônios. A deposição desse fragmento no tecido cerebral faz com que sua concentração no líquor diminua (BILLMANN; PEZZINI; POETA, 2019; BLENNOW et al., 2015; DUBOIS et al., 2014; LASHLEY et al., 2018).

Quanto aos biomarcadores utilizados, os mais estudados e com relações melhor definidas com a DA são peptídeo amiloide-beta-1-42 (Aβ42), proteína tau total (t-tau) e tau hiperfosforilada na treonina 181 (p-tau) coletados no líquor (BJERKE;

ENGELBORGHS, 2018). Produto da clivagem da proteína precursora amiloide transmembrana tipo I (APP), o peptídeo amiloide-beta-1-42 (Aβ42) não possui função fisiológica e é secretado principalmente por neurônios. O processo de agregação de Aβ em placas neuríticas na DA é refletido no decréscimo do nível de Aβ42 liquórico (LASHLEY et al., 2018; LLORET et al., 2019). Estudos demonstram que níveis de proteína beta-amiloide apresentam alterações previamente em relação à sintomatologia tornando o marcador o mais precoce existente (DUBOIS et al., 2016).

A fosforilação da proteína tau na DA inibe sua função normal que é ligar e estabilizar microtúbulos em axônios (ZETTERBERG et al., 2017). Essa alteração resulta nos emaranhados neurofibrilares. A presença de tau fosforilada pode ser medida no líquido cefalorraquidiano (LCR) (LASHLEY et al., 2018). O aumento da p-tau é presente em outras doenças como paralisia supranuclear progressiva, contudo seus níveis não são tão elevados quanto na DA, fazendo com que a p-tau seja considerada atualmente o biomarcador mais específico para a DA (ZETTERBERG et al., 2017).

A versão não fosforilada da proteína tau é medida como marcador de tau total que funciona como um marcador geral para degeneração axonal e encontra-se aumentado no LCR na DA e outras patologias (OLSSON et al., 2016). Contudo, apesar de não específico para DA, os níveis de t-tau se relacionam de forma diretamente proporcional às falências cognitivas (LLORET et al., 2019).

Segundo Radanovic e seus colaboradores (2017), em um estudo em que foi traçado o perfil de biomarcadores de LCR relacionados à DA, mostrou-se uma tendência de concentrações mais baixas no LCR de Aβ42 e níveis mais altos de t-tau, na DA, juntamente com níveis mais baixos da razão Aβ42 / p-tau. Um outro estudo anterior realizado por Magalhães et al. (2015), demonstra resultado semelhante em que encontraram valores aumentados de t-tau e p-tau, e diminuídos de Aβ42 na DA, principalmente quando se compara a outras demências.

A positividade dos biomarcadores t-tau e p-tau no LCR foi associada a uma maior taxa de progressão de comprometimento cognitivo leve (CCL) de causa indeterminada para demência em comparação com pacientes com CCL com biomarcadores negativos, o que é um mero reflexo de um diagnóstico etiológico apropriado (BLENNOW; HAMPEL; WEINER; ZETTERBERG, 2010; LÓPEZ-CUEVAS et al., 2020).

Nenhum biomarcador, quando avaliado de forma isolada, apresentou sensibilidade e especificidade suficientes para o diagnóstico de DA, o que justifica a sua solicitação na investigação e a análise em conjunto (BILLMANN; PEZZINI; POETA,

2019). Algumas tentativas para sugerir uso e interpretação de biomarcadores como a da National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) possibilita o uso experimental de biomarcadores em trabalhos de pesquisa ou em situações clínicas não convencionais. O sistema proposto A/T/N separa os biomarcadores em 3 grupos. "A" com os biomarcadores beta-amiloides incluindo o Aβ42 do LCR, "T" com os biomarcadores tau a exemplo do p-tau no LCR e "N" representando os marcadores de lesão ou neurodegeneração como o p-tau também no LCR. O sistema leva em conta uma interpretação binária desses grupos e organiza os resultados em portadores de DA, não portadores e outras classificações intermediárias (JACK et al., 2018).

Essa interpretação só reitera o pensamento de que na ausência de um marcador específico ou sensível o suficiente para DA, provavelmente deveremos utilizar um conjunto de marcadores aliados aos dados clínicos a fim de reconhecer precocemente e objetivar a qualidade de vida dos possíveis portadores de DA.

## 4 CONCLUSÃO

A DA é distúrbio neurodegenerativo que leva ao depósito amiloide extracelular e à degeneração neurofibrilar, secundária à hiperfosforilação intraneuronal anormal da proteína Tau. Embora parte da sua fisiopatologia seja conhecida e a DA seja a causa mais comum de demência, sua etiologia permanece indefinida e seu diagnóstico precoce continua sendo um desafio para a comunidade médica. Nessa conjuntura, os biomarcadores são essenciais para viabilizar o diagnóstico precoce, pois facilitarão a intervenção antes da sintomatologia característica da doença e, portanto, propiciarão um melhor tratamento. Todavia, atualmente nenhum biomarcador molecular ainda foi estabelecido como método de diagnóstico, embora estudos mostrem uma tendência promissora para que isso ocorra futuramente.

## REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER. (s.d.). O que é Alzheimer? Disponível em: <https://abraz.org.br/2020/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer-2/>. Acesso em: 29 mai. 2021.

BILLMANN, A.; PEZZINI, M. F.; POETA, J. Biomarcadores no Líquido Cefalorraquidiano no Desenvolvimento da Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. Revista Psicologia e Saúde, [S.L.], p. 141-154, 3 jul. 2019. Universidade Católica Dom Bosco. http://dx.doi.org/10.20435/pssa.v0i0.927.

BJERKE, M.; ENGELBORGHS, S. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis. Journal of Alzheimer's Disease, v. 62, p. 1199–1209, 2018.

BLENNOW, K.; DUBOIS, B.; FAGAN, A. M.; LEWCZUK, P.; LEON, M. J.; HAMPEL, H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. Alzheimer'S & Dementia, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 58-69, 2 maio 2015. Wiley. http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.02.004.

BLENNOW K, HAMPEL H, WEINER M, ZETTERBERG H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2010 Mar; 6:131-44, http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2010.4.

CALSOLARO, V; EDISON, P. Neuroinflamação na doença de Alzheimer: evidências atuais e direções futuras. Alzheimer's & Dementia, 2016, ed. 12 (6), 719–732.

CUMMINGS, J. L.; ISAACSON, R. S.; SCHMITT, F. A.; VELTING, D. M. A practical algorithm for managing Alzheimer's disease: what, when, and why?. Annals Of Clinical And Translational Neurology, [S.L.], v. 2, n. 3, p. 307-323, 23 jan. 2015. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/acn3.166.

DUBOIS, B. et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the iwg-2 criteria. The Lancet Neurology, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 614-629, jun. 2014. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70090-0.

DUBOIS, B.; HAMPEL, H.; FELDMAN, H. H.; et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. Alzheimer's and Dementia, 2016. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002.

FREITAS, E. V. DE; PY, L. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

FROTA, N. A. F., NITRINI, R., DAMASCENO, B. P., FORLENZA, O., Tosta, E. D., SILVA, A. B., MAGALDI, R. M. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. Dementia & Neuropsychologia. 5(1), 5-10. Disponível em http://www.demneuropsy.com.br/imageBank/pdf/v5s1a02.pdf

JACK, C. R.; BENNETT, D. A.; BLENNOW, K.; et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimer's and Dementia, 2018. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018.

KEENE, C. D.; MONTINE, T. J.; KULLER, L. H. UpToDate. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-alzheimer-disease>. Acesso em: 28 mar. 2021.

LASHLEY, T. et al. Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: progress and prospects. Disease Models & Mechanisms, v. 11, p. 1–9, 2018.

LLORET, A.; ESTEVE, D.; LLORET, M. A.; et al. When does Alzheimer′s disease really start? The role of biomarkers. International Journal of Molecular Sciences, 2019. https://doi.org/10.3390/ijms20225536.

LÓPEZ-CUEVAS, R. et al. Valor pronóstico de los biomarcadores licuorales en el deterioro cognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer. Neurología, [S.L.], p. 1-8, nov. 2020. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.026.

MAGALHÃES, Carolina A. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, [S.L.], v. 51, n. 6, p. 376-382, 2015. GN1 Genesis Network. http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20150059.

MCKHANN, G. M. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer's disease. Alzheimer'S & Dementia, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 263-269, 22 abr. 2011. Wiley. http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005.

MORTAMAIS, M. et al. Detecting cognitive changes in preclinical Alzheimer's disease: A review of its feasibility. Alzheimers Dement. 2017 Apr;13(4):468-492.

NETO, J. P. B.; TAKAYANAGUI, O. M. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 1ª ed. [s.l.] Elsevier, 2013.

NITZSCHE, B. O.; MORAES, H. P.; TAVARES JÚNIOR, A. R. Alzheimer's disease: new guidelines for diagnosis. Revista Médica de Minas Gerais, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 237-243, 2015. GN1 Genesis Network. http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20150043.

OLSSON, B. et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. The Lancet, v. S1474-4422, n. 16, p. 1–12, 2016.

RADANOVIC, M.; STELLA, F.; SILVA, L. G.; TALIB, L. L.; FORLENZA, O V. Increased CSF levels of total Tau in patients with subcortical cerebrovascular pathology and cognitive impairment. Dementia & Neuropsychologia, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 419-425, dez. 2017. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-040012.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul, v. 30, p. 17, 2008.

ZETTERBERG, H. Review: Tau in biofluids – relation to pathology, imaging and clinical features. Neuropathology and Applied Neurobiology, 2017. https://doi.org/10.1111/nan.12378.