

Enfermedad de Alzheimer familiar

ALBERT LLADÓ Y JOSÉ LUIS MOLINUEVO

Unitat Memòria-Alzheimer. Servei de Neurologia. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona, España.

Puntos clave

Las mutaciones en los genes causantes de enfermedad de Alzheimer (EA) monogénica (*APP*, *PSEN1*, *PSEN2*) son infrecuentes, pero presentan una penetrancia prácticamente completa a los 65 años.

La etiología de la EA con presentación clínica familiar no siempre obedece a una enfermedad determinada por la mutación de un único gen.

El estudio genético en pacientes afectados de EA debe realizarse en pacientes con inicio precoz de la sintomatología (antes de los 65 años) y patrón autosómico dominante.

Se puede realizar un diagnóstico presintomático de familiares de pacientes afectados de EA monogénica en el contexto de programas protocolizados con equipos multidisciplinares.

Un 25% de los pacientes con EA de inicio tardío tienen antecedentes familiares. Sin embargo, únicamente el polimorfismo $\epsilon 4$ del gen *APOE* se ha establecido como factor de riesgo.



La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa de desarrollo en la edad adulta, caracterizada clínicamente por la pérdida de funciones cognitivas y alteración en la ejecución de las actividades de la vida diaria. La EA se clasifica, habitualmente, según 2 criterios: la edad de inicio de la sintomatología y la existencia de historia familiar. En cuanto a la existencia de historia familiar, aunque la mayoría de casos de EA son esporádicos, un 30% de pacientes tienen una historia familiar positiva.

Concepto de enfermedad de Alzheimer familiar

No existe una definición aceptada de EA familiar, y la presencia de un patrón familiar no implica que la enfermedad esté determinada genéticamente. Si queremos utilizar la expresión familiar para referirnos a la EA determinada genéticamente, entonces el patrón de herencia que presentan estas familias es autosómico dominante y la edad de inicio de la enfermedad es antes de los 60-65 años. Esta situación afecta, aproximadamente, a entre el 1 y el 6% de los casos totales de EA, y la enfermedad es consecuencia de la mutación de un gen determinante (monogénica). En este sentido, Campion et al¹ han descrito que un 62% de los casos de EA de inicio precoz son familiares, con un 13% de herencia autosómica dominante.

La genética y su papel en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer

Desde el punto de vista genético, podemos dividir la EA en monogénica y poligénica de etiología compleja. En la primera, los factores genéticos desempeñan un papel muy relevante, ya que las mutaciones genéticas causan la enfermedad, mientras que, en la segunda, están probablemente implicados diferentes genes de

susceptibilidad, con importantes interacciones entre ellos y con los factores ambientales.

Enfermedad de Alzheimer monogénica

Las mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide (*APP*), el gen de la presenilina-1 (*PSEN1*) y el gen de la presenilina-2 (*PSEN2*) causan una EA de inicio precoz y patrón autosómico dominante con una penetrancia prácticamente completa a los 65 años (tabla 1).

La primera mutación causante de EA se describió en el gen *APP* (cromosoma 21) en 1991². Pocos años después, se determinaron 2 nuevos *locus* en el cromosoma 14³ y 1, posteriormente identificados y denominados *PSEN1* y *PSEN2*. En la actualidad, se han descrito 18 mutaciones patogénicas en el gen *APP*, 144 en el gen *PSEN1* y 10 en el gen *PSEN2*. Estas mutaciones son infrecuentes en casos de EA de inicio precoz, esporádicos o casos familiares no autosómicos dominantes⁴.

La descripción de estas mutaciones apoyan la hipótesis amiloidea⁵, teoría que postula un papel central del péptido β -amiloide en la EA, el cual iniciaría una compleja cascada que finalizaría con la pérdida neuronal. En este sentido, la mayoría de las mutaciones en el gen *APP* se localizan dentro o cerca de la porción que codifica el péptido β -amiloide. Por otro lado, las presenilinas son necesarias para el funcionamiento de las γ -secretasas, y son éstas las enzimas causantes del último paso en la producción del amiloide β 1-42. Las mutaciones en el gen *PSEN1* y *PSEN2* actuarían a través de un mecanismo que facilita la producción de amiloide β 1-42.

Enfermedad de Alzheimer poligénica de etiología compleja

La mayoría de los casos de EA poligénica de etiología compleja tiene un patrón esporádico, si bien aproximadamente un 25% de estos pacientes tienen antecedentes familiares de EA. Estudios de ligamiento únicamente han podido identificar diversas regiones de

Tabla 1. Genes que determinan una enfermedad de Alzheimer monogénica

Gen (<i>locus</i> cromosómico)	Tipo de herencia	Número de mutaciones descritas	Fenotipo clínico
<i>APP</i> (21q21.2)	AD	18	Fenotipo similar a EA esporádica con inicio, habitualmente, entre la quinta y la sexta década. Algunos casos asociados con hemorragias cerebrales
<i>PSEN1</i> (14q24.3)	AD	144	Edad media de inicio a los 44 años. Indistinguible de EA esporádica, a pesar de que algunos casos presentan fenotipos particulares (paraparesia espástica, demencia subcortical con parkinsonismo). También puede causar una demencia frontotemporal
<i>PSEN2</i> (1q31-q42)	AD	10	Rango de edad de inicio amplio (40-75 años) con una media cercana a los 60 años (algún caso con penetrancia incompleta). Fenotipo similar a la EA esporádica. Algún caso con clínica similar a demencia frontotemporal

EA: enfermedad de Alzheimer.

los cromosomas 6, 9, 10 y 12, donde, potencialmente, pueden encontrarse genes de susceptibilidad para la EA, a pesar de que ninguno se ha replicado completamente⁶. Una excepción es el polimorfismo $\epsilon 4$ del gen *APOE* (cromosoma 19). Este gen posee 3 alelos: el $\epsilon 2$ que actuaría como un factor protector, el $\epsilon 3$ que es el más frecuente en la población y el $\epsilon 4$ que constituye el único factor de riesgo genético para la EA de inicio tardío, claramente establecido. Además, el alelo $\epsilon 4$ influye en la edad de inicio de la enfermedad y tiene un efecto de dosis⁷, es decir, la presencia de 2 copias se asocia con un riesgo más elevado. Sin embargo, su presencia no es ni suficiente ni necesaria para generar EA, por lo que su determinación como instrumento diagnóstico no tiene utilidad. Sus consecuencias bioquímicas tampoco están claras, pero parece que podrían estar en relación con la agregación/aclaramiento del β -amiloide y/o en la homeostasis del colesterol.

Clinica

El patrón clínico de la EA monogénica es prácticamente indistinguible de la EA esporádica, si bien la edad de inicio suele ser más precoz, entre la cuarta y séptima décadas. Sin embargo, se han descrito algunas mutaciones con fenotipos particulares. Así, encontramos mutaciones en el gen *APP* asociadas a hemorragias cerebrales familiares y mutaciones en el gen *PSEN1* que presentan paraparesia espástica o demencia subcortical con parkinsonismo. También se han descrito fenotipos similares a la demencia frontotemporal asociados a mutaciones en los genes *PSEN1* y *PSEN2*⁸.

Diagnóstico y consejo genético

El diagnóstico *in vivo* de EA es clínico⁹. El estudio genético, como hemos visto, puede ser de gran utilidad en casos de EA de inicio precoz con patrón autosómico dominante, ya que nos permite confirmar el diagnóstico y nos da la oportunidad de realizar un posible consejo genético. Existe un amplio acuerdo, entre los comités de expertos, en que no hay razón ética para negar el análisis genético en la EA hereditaria, precoz, autosómica y dominante, tanto para realizar el diagnóstico sintomático como el predictivo. Sin embargo, dadas sus implicaciones, el diagnóstico presintomático debe efectuarse dentro de programas protocolizados con equipos multidisciplinares que analicen e informen sobre sus consecuencias médicas, sociales y éticas. La

experiencia, si bien escasa, ha sido positiva, ya que los resultados preliminares extraídos de programas pioneros de consejo genético en demencias neurodegenerativas indican que el consejo genético en estas enfermedades es seguro y potencialmente beneficioso¹⁰.

Conclusión

Hemos visto que aproximadamente un 30% de la EA es familiar, a pesar de que sólo unos pocos casos están determinados por la alteración de un único gen (EA monogénica). Estos casos han ayudado a mejorar el conocimiento de la EA, y permiten también realizar un diagnóstico presintomático en familiares sanos de pacientes afectados. En el futuro, probablemente la identificación de nuevas mutaciones o polimorfismos abrirá nuevas puertas a la comprensión de la neurodegeneración y al desarrollo de nuevas terapias.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

1. Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet.* 1999;65:664-70.
2. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature.* 1991;349:704-6.
3. Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, et al. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science.* 1992; 258:668-71.
4. ● Lleó A, Blesa R, Queralt R, et al. Frequency of mutations in the presenilin and amyloid precursor protein genes in early-onset Alzheimer disease in Spain. *Arch Neurol.* 2002;59:1759-63.
5. ● Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell.* 2005;120:545-55.
6. ●● Kamboh MI. Molecular genetics of late-onset Alzheimer disease. *Ann Hum Genet.* 2004;68:381-404.
7. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993;261:921-3.
8. Queralt R, Ezquerro M, Lleó A, et al. A novel mutation (V89L) in the presenilin 1 gene in a family with early onset Alzheimer's disease and marked behavioural disturbances. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:266-9.
9. McKhann G, Drachman D, Folstein M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34:939-44.
10. ● Molinuevo JL, Pintor L, Peri JM, et al. Emotional reactions to predictive testing in Alzheimer's disease and other inherited dementias. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2005;20:233-8.