

# Características neuropsicológicas y genéticas de la enfermedad de Alzheimer. Una entidad heterogénea

Elizabeth Aveyra\*  
Ma. Esther Gómez\*  
Feggy Ostrosky-Solís\*

## Summary

Dementias are the central nervous system illness with more incidence during old age. Clinical anatomical studies have revealed that Alzheimer's disease (AD) represents 60 percent of the different types of dementias. AD is a "neurodegenerative" and heterogeneous disorder, characterized by an early and progressive deterioration of cognitive functions. Its diagnosis is performed by excluding the symptoms which belong to other dementias and it can only be confirmed either by biopsy or autopsy. Clinical diagnostic criteria have been formulated by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) and the National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke along with the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). To this date AD etiology is unknown, however, diverse hypothesis have been postulated to explain its origin, such as: aluminum intoxication, alterations in the immune system, viral infections, filament formation deficiency, neurotransmitters deficits and genetic disturbances. Alzheimer's disease has been subdivided into Sporadic Alzheimer's disease, which constitutes 60 percent of the cases, and Familial-Alzheimer's disease, which accounts for the remaining 40 percent. Both of these etiologically different forms manifest similar neuropathological changes (diffuse cortical atrophy, glia proliferation, senile plaques, fibrillar and granulovacuolar degeneration, etc.). Nevertheless, the clinical characteristics have arisen doubts concerning the presence of qualitatively distinct entities. Differences related to the age of onset of this disease and to the symptoms presentation have been described. Patients whose alterations are observed before they are 65 years old, have more neurologic and cognitive alterations, as well as a faster illness progression. It has also been found that patients suffering from Familial Alzheimer's disease show more cognitive alterations, especially aphasia and apraxia. This behaviorally heterogeneity depends upon the distribution and severity of pathological changes in the different brain regions. An additional heterogeneity is manifested in Familial Alzheimer's disease, where more than one genetic marker is involved. Genetic studies have revealed the presence of markers on 4 distinct chromosomes: 21, 14 and 1, associated to the early onset cases, and 19, associated to late-onset cases.

The presence of genetic factors increases the probability of suffering from this illness; however, the disturbances associated to several genetic markers and to proteins such

as Beta amyloid on chromosome 21, and apolipoprotein E on chromosome 19, instead of to the definite participation of a gene we cannot provide an early diagnosis for this illness. The knowledge of genetic markers can be useful in the differential diagnosis of Alzheimer's disease, but it cannot predict its apparition. The early identification and differential diagnosis of dementias is crucial for the development of any potential therapy which attempts to prevent or retard its progression. Clinical tools, such as neuropsychological batteries or electrophysiological studies, have proved to be useful in the diagnosis of dementias and its application and along with genetic studies, significantly increases the accuracy in the predictive diagnosis of AD.

**Key words:** Neuropsychology, genetic, dementia, Alzheimer's disease.

## Resumen

Entre las enfermedades del sistema nervioso central de mayor incidencia en la vejez se encuentran las demencias. Los resultados de estudios clínico-anatómicos han revelado que entre los diferentes tipos de demencias, la enfermedad de Alzheimer (EA), sola o en combinación con otras condiciones, constituye el 60 % de todas las demencias. La EA es un trastorno neurodegenerativo, clínica y etiológicamente heterogéneo, caracterizado por un deterioro temprano y progresivo de las funciones cognitivas. Su diagnóstico se realiza por la exclusión de síntomas propios de otros síndromes demenciales y sólo se confirma mediante la biopsia o autopsia. Algunos criterios clínicos para su diagnóstico han sido formulados por el Manual de Diagnóstico y Estadística de los Desórdenes Mentales (DSM-IV) y los creados en 1984 por el Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos Comunicativos e Infarto en colaboración con la Asociación de la Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados (NINCDS-ADRDA). Hasta la fecha la etiología de la enfermedad se desconoce; sin embargo, se han planteado diversas hipótesis para explicar su origen, entre las cuales se encuentran: intoxicación por aluminio, trastornos en el sistema inmunológico, infección viral, déficits en la formación de filamentos, deficiencia en algunos neurotransmisores y alteraciones genéticas. La EA se ha subdividido en Enfermedad de Alzheimer de tipo Esporádico, la cual constituye el 60 % de los casos y Enfermedad de Alzheimer Familiar, que representa el 40% restante. Estas dos formas, etiológicamente distintas, presentan cambios neuropatológicos similares (atrofia cortical difusa, proliferación de la glia, placas seniles, degeneración fibrilar y granulovacuolar, etc). Sin embargo, las características clínicas han cuestionado la existencia de entidades cualitativamente distintas. Existen diferencias rela-

\* Depto. Psicofisiología. Facultad de Psicología, Edif. C, 3er. Piso. Av. Universidad 3004, Col. Copilco Coyoacán, México, C.P. 045510. Apoyado parcialmente por PAPIIT, UNAM (Proyecto IN201994). Tel. 622 23 47 E-mail: feggy@servidor.unam.mx

cionadas a la edad de inicio de la enfermedad y a la presentación de los síntomas. Los pacientes cuyas alteraciones se presentan antes de los 65 años tienen mayores anomalías neurológicas y cognitivas focales así como una progresión más rápida de la enfermedad. Así mismo, se ha encontrado que los pacientes con Enfermedad de Alzheimer Familiar muestran alteraciones cognitivas más severas, particularmente afasia y apraxia. Esta heterogeneidad de las manifestaciones conductuales depende, de manera importante, de la distribución y severidad de los cambios patológicos en las diferentes regiones cerebrales. Una heterogeneidad adicional se presenta en la Enfermedad de Alzheimer Familiar, donde más de un marcador genético está involucrado. Los estudios con genética molecular han revelado la presencia de marcadores en 4 diferentes cromosomas: (21,14,1), asociados a los casos de inicio temprano, y el 19, asociado a los casos de inicio tardío. La presencia de factores genéticos aumenta la probabilidad de padecer esta enfermedad; no obstante, las alteraciones asociadas a diversos marcadores genéticos y proteínas tales como la proteína beta amiloide en el cromosoma (21) y la apolipoproteína E en el cromosoma (19), y no a la participación definitiva de un gen, por todo ello seguimos sin poder asegurar totalmente y de manera temprana el diagnóstico de la enfermedad. El conocimiento de los marcadores genéticos puede ser útil en el diagnóstico diferencial de la EA, pero no puede predecir su aparición. La identificación temprana y el diagnóstico diferencial de un cuadro demencial es de gran importancia para el desarrollo de cualquier terapia potencial que intente prevenir o retrasar el progreso de la enfermedad. Las herramientas clínicas, como las baterías neuropsicológicas y los estudios electrofisiológicos, han demostrado ser útiles en el diagnóstico de las demencias y su aplicación, en colaboración con los estudios genéticos, han incrementado de manera significativa, la precisión en el diagnóstico predictivo de la EA.

**Palabras claves:** Neuropsicología, genética, demencia, Enfermedad de Alzheimer.

Los progresos técnicos y científicos han llevado a un aumento del promedio de vida y, por consiguiente, a un incremento de las enfermedades propias de la vejez. De acuerdo a estimaciones de las Naciones Unidas, la esperanza de vida al nacer muestra una tendencia creciente casi en todo el mundo. En 1950 la esperanza de vida al nacer en México era de 49.7 años para el hombre y de 52.7 para la mujer, sin embargo, para el año 2020, se espera que sea de 69.45 años para el hombre y de 74.5 para la mujer (18).

Entre las enfermedades del sistema nervioso central (SNC) de gran incidencia en la vejez se encuentran las demencias. La incidencia de las demencias aumenta en forma proporcional a la edad, se ha estimado que se presentan aproximadamente en el 5 % de las personas de 65 años o más y en 20 % de las personas de 80 años o más (11). Los resultados de los estudios clínicos-anatómicos han revelado que entre los diferentes tipos de demencias, la enfermedad de Alzheimer (EA), sola o en combinación con otras condiciones, constituye el 60% de todas las demencias. Las demencias multi-infárcticas constituyen del 15 al 25 %, mientras que otras demencias como la Enfermedad de Pick menos del 1 % (31).

La EA fue descrita por primera vez en 1907 por el neurólogo alemán Alois Alzheimer quien describió el caso de una mujer de 51 años que clínicamente manifestaba delirios de persecución, alteraciones de la memoria, desorientación espacial, anomalías del lenguaje con perturbaciones para denominar objetos,

parafasias literales, semánticas y de sustitución e impedimentos de la comprensión. Al realizar la autopsia del cerebro de esta mujer, se encontró con la presencia de células nerviosas anormales que contenían madejas de fibras y aglomeración de terminaciones nerviosas (placas neurofibrilares) en la corteza cerebral. Sin embargo, no fue sino hasta 1910 que el término *Enfermedad de Alzheimer* fue acuñado por Kraepelin en honor de quien la describió.

Actualmente la EA se define como un trastorno de tipo neurodegenerativo asociado al deterioro temprano y progresivo de las funciones cognitivas (17).

El diagnóstico de la EA se realiza por exclusión de síntomas propios de otros síndromes demenciales y sólo se confirma mediante la biopsia o la autopsia. Con tal motivo se han desarrollado una serie de criterios clínicos para su diagnóstico, los dos más frecuentemente usados son los del Manual de Diagnóstico y Estadística de Desórdenes Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV, 1994), y los creados en 1984 por el Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos y Comunicativos y Stroke (NINCDS) en colaboración con la Asociación de la Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados (ADRDA) (1,38).

El DSM-IV define a la EA como un curso de múltiples déficits, cognoscitivos (afasia, apraxia, agnosia, alteraciones ejecutivas). Estos déficits deben ser suficientemente severos como para ocasionar alteraciones en el funcionamiento laboral o social, y deben representar un decremento del nivel previo de funcionamiento normal.

La NINCDS-ADRDA plantea criterios donde se reserva la designación de EA "definitivo" para los casos confirmados por biopsia y autopsia. El criterio de diagnóstico "probable", se refiere al nivel máximo de certeza posible dentro de la confirmación patológica e incluye un deterioro progresivo de la memoria, y en menor medida, de otras áreas cognitivas, conservación del estado de conciencia y la exclusión de otras condiciones que pueden ser causa de estos síntomas. A los pacientes con un curso atípico, hallazgos neurológicos focales, o trastornos coexistentes que por sí mismos pueden producir demencia, se les ha designado como "posible" EA (38).

En los últimos años, se han descrito distintas etapas en el desarrollo de la enfermedad. La primera se denomina "amnésica" debido a que en los primeros dos o tres años de inicio se presenta una pérdida progresiva de la memoria, desorientación espacial e ineficiencia para realizar actividades de la vida diaria, además de frecuentes alteraciones en el estado de ánimo, agitación e hiperactividad, apatía, depresión y perplejidad. La segunda etapa es la fase "confusional," caracterizada por un rápido deterioro progresivo de las funciones intelectuales apareciendo síntomas focales como: apraxia, afasia, agnosia y acalculia. El mayor déficit se observa en la memoria para hechos recientes y en la memoria de evocación. Se presentan alteraciones en la postura y en la marcha, y pueden aparecer algunos síntomas psicóticos como alucinaciones o delirios. Por último, la etapa "demencial" se caracteriza por un claro deterioro en toda la conducta intelectual y motora, incluso aparece incontinencia urinaria y fecal, entre

otros signos y síntomas neurológicos severos como rigidez, hemiparesia y reflejos patológicos. La supervivencia después de iniciada la enfermedad puede variar entre 5 a 10 años hasta llegar a la muerte debida principalmente a enfermedades como neumonías o infecciones urinarias (16,42).

La Asociación Mexicana de Alzheimer y Enfermedades Similares (AMAES), señala que hay alrededor de 400,000 mexicanos mayores de 60 años que padecen la EA, lo que representa el 6 % de la población anciana, confirmándose con esto que su frecuencia se incrementa durante la tercera edad.

Neuropatológicamente la EA se caracteriza por atrofia cortical difusa con estrechamiento de las circunvoluciones y ensanchamiento de los surcos. La atrofia es mayor en regiones temporoparietales y frontales (44). Microscópicamente se observan cambios degenerativos en las neuronas con proliferación de la glía, abundancia de placas seniles, degeneración fibrilar y granulovacuolar, principalmente en el hipocampo y la amígdala (27).

La etiología de la EA aún se desconoce, Sin embargo, se han planteado diferentes agentes causales para explicar su origen, entre ellos: intoxicación por aluminio, trastornos en el sistema inmunológico, infección viral, déficits en la formación de filamentos, deficiencias en algunos neurotransmisores y alteraciones genéticas. El cuadro 1 resume algunas de las principales hipótesis que explican la etiología de la EA.

### Heterogeneidad en la Enfermedad de Alzheimer

Diversos estudios plantean que la EA es heterogénea en su presentación clínica y en su curso (4,17,19,20,33,36,41,53,56,60). Esta heterogeneidad es el resultado de la variación en la distribución de la severidad de los cambios patológicos y neuroquímicos en las regiones cerebrales (20). Así, basados en la consideración de manifestaciones clínicas, se han integrado cinco subtipos de EA (37,39).

- 1) Demencia de Tipo Alzheimer Clásica (DTA), que se caracteriza por el deterioro de las funciones intelectuales sin otros defectos funcionales asociados.
- 2) Demencia de tipo Alzheimer Benigna, donde el deterioro cognoscitivo es mínimo en comparación con el grupo anterior, sin embargo, se presenta un mayor deterioro que el observado en el envejecimiento normal.
- 3) Demencia de tipo Alzheimer con severo deterioro cognoscitivo, asociada a signos extrapiramidales. Se presentan cambios comportamentales de tipo psicótico, antecedentes familiares de la enfermedad y una mayor afectación del sistema de neurotransmisores, principalmente acetilcolina y dopamina.
- 4) Demencia de tipo Alzheimer de inicio temprano, con mioclonías y con un deterioro cognoscitivo acelerado. Caracterizada inicialmente por mutismo, probablemente debido a la reducción temprana de acetilcolintransferasa (CAT).
- 5) Demencia de tipo Alzheimer con deterioro progresivo de lenguaje y una relativa conservación de las otras habilidades cognoscitivas. Se caracteriza por un cuadro afásico de carácter progresivo.

Además se han observado diferencias relacionadas a la edad de los pacientes. Por ejemplo, se ha reportado que los pacientes cuyos síntomas se presentan antes de los 65 años, tienen mayores anomalías neurológicas y cognoscitivas focales, así como una progresión más rápida de la enfermedad. No obstante, los cambios neuropatológicos son similares independientemente de la edad de aparición de esta enfermedad (13).

En los últimos años se ha reconocido que en el 60% de los pacientes, la enfermedad aparece de forma esporádica y en el 40% restante existen antecedentes familiares. Lo anterior, ha planteado la existencia de dos grandes tipos de EA, conocidos como: EA o Alzheimer Esporádico y Enfermedad de Alzheimer Familiar (EAF) (31,46).

Estudios recientes han buscado examinar si existen características clínicas específicas asociadas a estas formas etiológicamente distintas de la EA. Así, por ejemplo, se ha señalado una edad de inicio más temprana en la mayoría de los pacientes con EAF en comparación, con los pacientes con EA esporádica (4,17,53).

Además, se ha encontrado que los pacientes con EAF manifiestan alteraciones cognoscitivas más severas que la EA esporádica, incluyendo afasia, agnosia y apraxia (8,10). Lo anterior ha llevado a proponer que la presencia de afasia y apraxia sea considerada como marcador específico de la EAF.

Sin embargo, trabajos que estudiaron a personas con EA esporádica y EAF, han reportado que el patrón de deterioro cognoscitivo es muy similar al de adultos de su misma edad. No encontraron diferencias significativas que sugirieran un patrón desproporcionado de anomia severa, amnesia, agnosia o apraxia en el grupo de pacientes con EAF, como se había postulado en otros estudios (56).

Estos hallazgos sugieren que las características conductuales y cognoscitivas son altamente variables.

**CUADRO 1**  
Etiología de la enfermedad de alzheimer

<i>Hereditaria</i> Alteraciones en los cromosomas 21, 14, 19 y 1
<i>Vascular</i> Depósitos de proteína beta amiloide en los vasos cerebrales
<i>Tóxica</i> Concentraciones altas de aluminio en la sangre
<i>Neuroquímica</i> Deficiencias en algunos neurotransmisores (AChE, GABA, 5HT entre otros)
<i>Inflamatoria (autoinmune)</i> Placas seniles producto de trastorno autoinmune
<i>Metabólica</i> Lesión de las mitocondrias
<i>Infecciosa</i> Presencia de un retrovirus aún desconocido

Algunos pacientes en las etapas temprana pueden preservar la función del lenguaje y tener deterioradas las habilidades visoespaciales, mientras que otros en las mismas etapas pueden presentar el patrón inverso (20).

Ante esta controversia, Koss y cols (1996) plantearon que la incongruencia de resultados podría deberse: a) al escaso poder estadístico causado por el uso de muestras pequeñas, b) la falta de uniformidad en la evaluación del deterioro cognoscitivo, c) la presencia de variables no controladas, tales como el nivel educativo y d) a las dificultades para determinar con precisión la edad de inicio de la enfermedad (33).

### Heterogeneidad genética en la EAF

La EAF es un trastorno neurodegenerativo con una compleja etiología genética. La agregación familiar en la EAF ha sido reportada de dos formas: EAF de inicio temprano (antes de los 65 años) y EAF de inicio tardío (después de los 65 años).

Se ha sugerido que es poco probable que un alelo dominante o un sólo marcador genético pueda dar una explicación de todos los casos de EAF (19,58). Esto puede deberse a las complejas interacciones de dos o más regiones genéticas involucradas, o bien a factores no genéticos que pueden estar involucrados en la EAF.

Estudios realizados con genética molecular en la EAF han puesto en evidencia la heterogeneidad genética entre los casos de inicio temprano y los de inicio tardío. El análisis de los marcadores genéticos ha sugerido un loci genético para la EAF en cuatro diferentes cromosomas: 21, 14 y 1 (asociados a los casos de inicio temprano) y 19 (asociado a los casos de inicio tardío). La figura 1 muestra la clasificación genética de la Enfermedad de Alzheimer Familiar.

A continuación se describen las alteraciones genéticas que se presentan en dichos cromosomas.

#### Cromosoma 21

Diversos estudios han reportado que existe una estrecha relación entre el síndrome de Down y la EA. La posibilidad de riesgo de la EA donde uno de los progenitores ha sufrido la enfermedad es de 7 a 8 % comparada con 3 % de la población general mayor de 65 años sin antecedentes familiares. También se ha reportado una asociación entre las alteraciones neuropatológicas de la EA y sujetos con síndrome de Down (28,29).

Wisniewski, Wisniewski y Wen (1985), estudiaron 100 cerebros de pacientes con síndrome de Down, 51 pertenecían a individuos que fallecieron antes de los 30 años y 49 pertenecían a sujetos que fallecieron después de esa edad. Encontraron placas seniles y madejas neurofibrilares en los cerebros de pacientes que fallecieron después de los 30 años y observaron que el número de placas y madejas aumentaba con la edad y variaba de un cerebro a otro (59).

En los últimos años, el progreso de la genética molecular de la EAF ha sido fundamental y rápido. Se ha planteado que en algunos casos, esta enfermedad se debe a una mutación del gen precursor de la proteína beta-amiloide (APP) (14).

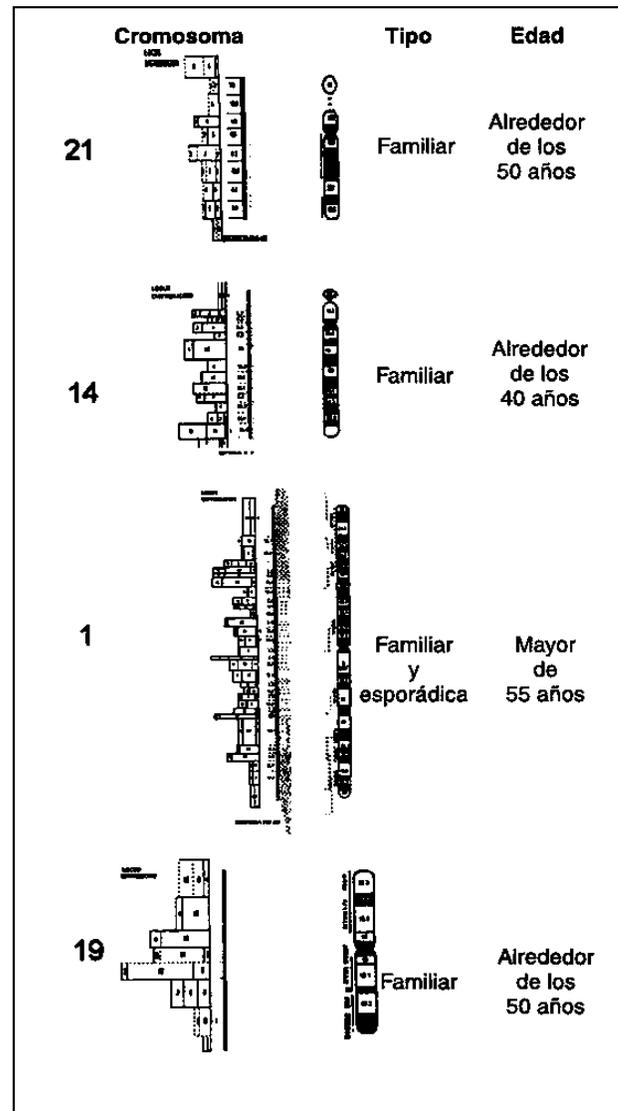


Figura 1. Clasificación genética de la enfermedad de Alzheimer familiar

Existen varias razones para creer que el gen de la APP es la causa de la EAF. La evidencia inicial, aunque circunstancial, llevó a la identificación de un fragmento de APP llamado BetaA4 en las placas seniles y amiloides características de la E (26).

El gen que codifica para la APP se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 21 en pacientes con EAF. Recientemente se ha postulado la distinción de tres tipos de mutaciones de APP en el codon 717, mostrándose una co-segregación con los efectos individuales en familias ligadas al cromosoma 21. Una primera mutación, observada tanto en una familia británica como en una americana (22), se caracterizó por un cambio de valina por isoleucina. Otras mutaciones se deben al cambio de valina por fenilalanina (14) o a una sustitución de valina por glicina (32).

La presencia de tres diferentes mutaciones en el codon 717 proporcionó evidencias para una heterogeneidad alélica en este sitio (49,54,61).

## Cromosoma 14

En un principio parecía que el gen que codifica para la proteína beta amiloide, era el responsable de los casos de la enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio temprano. Sin embargo, la situación es más compleja. Varios estudios realizados a finales de los 80 no encontraron alteraciones en el gen que codifica para dicha proteína en un grupo de pacientes con EAF (50, 51, 52).

Schellenberg y cols. (1992) encontraron una asociación de marcadores (D14S43, D14S52, D14S53) en el brazo largo del cromosoma 14 en familias con herencia de EA de inicio temprano (51).

Estudios realizados en la EAF, ligada al cromosoma 14, concuerdan en que este cromosoma se asocia a la EAF de inicio temprano (15,55). Schellenberg y cols. (1992), basados en estas afirmaciones, estudiaron la posible relación entre el cromosoma 14 y la EAF de inicio tardío. Sin embargo, concluyeron que ni la APP ni el cromosoma 14 tienen una mayor contribución a la EAF en los casos de inicio tardío (52). De igual forma, analizaron a un grupo de 8 familias mexicanas con por lo menos un miembro afectado con EAF, a los cuales se les encontró una asociación de marcadores al cromosoma 14, sin antecedentes familiares del síndrome de Down (2,3,51).

Otros hallazgos importantes fueron los encontrados por Campion y cols. (1995), quienes evaluaron clínica, neuropsicológica y neuropatológicamente a 34 sujetos franceses originarios de familias con ancestros comunes. Estos sujetos presentaban la EAF ligada al cromosoma 14 con una mayor incidencia en mujeres y sujetos jóvenes. De manera particular, se encontró que los síntomas comunes eran: signos extrapiramidales, mioclonías y crisis epilépticas. Estos resultados sugirieron que la epilepsia podría ser una característica distintiva de la EAF de inicio temprano ligada al cromosoma 14 (13).

Por otro lado, Bonnycastle y cols. (1993), plantearon que el gen c-fos está involucrado en la EAF (9). El gen c-fos es un gen nuclear regulador de la fosfoproteína involucrada en el crecimiento celular, diferenciación, transformación y trasducción de la señal (24). Pacientes con EAF muestran una sobrerrepresentación de c-fos en las células del hipocampo en comparación con sujetos normales. Los resultados mostraron que c-fos no se localiza en la región D14S76 del cromosoma 14 de pacientes con EAF (D14S42, D14S43, D14S52). Por lo tanto, tal región podría ser la responsable de la EAF de inicio temprano.

## Cromosoma 1

En 1988 Bird y cols. describieron a 5 familias con EAF cuyos miembros eran descendientes de un grupo de inmigrantes conocidos como los Germanos del Volga (GV) (6). Las familias GV son un grupo relacionado con familiares de pacientes con EAF con una edad de inicio entre 50 y 64 años. Estas familias han sido caracterizadas clínica y neuropatológicamente, encontrándose numerosos miembros afectados, con

un diagnóstico en alguno de ellos, confirmado por autopsia (7,21). En estas familias no se encontró una asociación a marcadores de alguno de los cromosomas previamente descritos; sugiriendo la existencia de otros genes causantes de la EAF.

El *locus* responsable para la EAF en los GV no se ha asociado a marcadores ni a mutaciones del gen de la APP del cromosoma 21. Así mismo, el *locus* asociado al cromosoma 14 y ApoE han sido descartados en estas familias (34,35,55).

Recientemente, Levy-Lahad y cols. (1995) describieron que un gen asociado al cromosoma 1, en la región D1S479, podría ser candidato para la EAF encontrada en los GV (34,35).

## Cromosoma 19

Algunas evidencias han llevado a diversos investigadores a examinar la apolipoproteína E (ApoE) en la EAF de inicio tardío, debido a que dicha proteína se ha encontrado asociada al cromosoma 19 en pacientes con esta enfermedad (10,45,49,55).

La ApoE es una proteína involucrada en el transporte del colesterol, es producida y secretada en el SNC por astrocitos y se incrementa en varias enfermedades neurodegenerativas. En la EA, la ApoE se une a las placas seniles extracelulares y a las marañas neurofibrilares, pero también se encuentra en las placas amiloides de otras demencias como la de Creutzfeldt-Jakob (40).

El gen asociado a la ApoE tiene tres alelos: ApoE-alelo2, ApoE-alelo3 y ApoE-alelo4. En todas las poblaciones el ApoE-alelo3 es el más común, con aproximadamente 78 % de todos los alelos en población blanca europea y americana. El alelo-4 representa aproximadamente el 15 % y el alelo-2 el 7 % (45,48).

La correlación de ApoE alelo-4 con el incremento de amiloide confirmado por varios estudios sugiere que la ApoE está asociada con los depósitos de Beta-amiloide en la EAF el síndrome de Down, la angipatía amiloide, la enfermedad difusa de los cuerpos de Lewy y el envejecimiento normal (5,23,25,30,47).

Strittmatter y cols. (1993) mostraron en un estudio molecular que: 1) la ApoE en el líquido cefalorraquídeo se unía con gran habilidad para inmovilizar a BetaA4 y para dominar pequeños péptidos de BetaA4; 2) las placas seniles, amiloide vascular y marañas neurofibrilares *in vivo* contenían ApoE y 3) la frecuencia de análisis de un alelo ApoE en pacientes EAF reveló una inesperada sobrerrepresentación de la ApoE tipo 4 en la EAF de inicio tardío (55).

Corder y cols. (1993) encontraron una asociación del alelo tipo 4 de la ApoE en la EAF de inicio tardío y en la EA esporádica. Estudiaron familias con EAF de inicio tardío y observaron un incremento del número de alelos tipo 4 en la ApoE (entre 20 y 90 %), lo cual habla de un mayor riesgo para la EA (15).

Brousseau y cols. (1994) encontraron similares resultados al estudiar la distribución de la ApoE-alelo4 en un grupo de pacientes con EA esporádica de inicio tardío, quienes mostraron una asociación del *locus* de

la ApoE (19q13.2) con este tipo de EA (12). La anterior, indicó que la presencia del alelo-4 de la ApoE parece ser también un factor de riesgo para EA de tipo esporádico.

## Conclusión

Los factores genéticos incrementan la posibilidad de padecer la EA; sin embargo, debido a que los estudios están basados en asociaciones de marcadores, alteraciones de proteínas (APP y ApoE) y mutaciones en algunos cromosomas y no en una participación definitiva de un gen, seguimos sin poder asegurar un diagnóstico temprano de la EA.

Los estudios de marcadores genéticos pueden ayudar a el diagnóstico diferencial, pero no pueden predecir cuándo el individuo presentará síntomas clínicos. Como señala Roses (1995) dependiendo de la edad en la que se realice el genotipo, el riesgo cuantitativo de padecer la enfermedad puede ser menor que el riesgo de morir en un accidente automovilístico (48).

Tierney y cols (1996) realizaron un meta-análisis de ocho estudios donde evaluaron la sensibilidad de los factores genéticos para predecir la EAF. Encontraron que estos factores son sensibles de predecirla únicamente en un 57.7 % de los casos. Estos hallazgos

sugieren que el conocimiento del genotipo que interviene en la EA, por si solo, es insuficiente para predecir qué sujetos con deterioro temprano de la memoria desarrollarán EA (57). Sin embargo, al incluir en los modelos de predicción la realización de pruebas de memoria, encontraron que el porcentaje de acierto de la predicción aumentaba hasta un 89 %.

Lo anterior nos lleva a pensar que el conocimiento de los genotipos asociados a la EAF será un indicador más confiable en el desarrollo de esta enfermedad a medida que se acompañe por otros estudios, tales como las baterías neuropsicológicas y los estudios electrofisiológicos, que han demostrado ser útiles en el diagnóstico de las demencias (43).

La identificación temprana y el diagnóstico diferencial de un cuadro demencial es de gran importancia para el desarrollo de cualquier terapia potencial que intente prevenir o retrasar el progreso de la enfermedad. Aún más, cualquier terapia potencial se debe ofrecer durante las etapas iniciales del proceso demencial, ya que es en este momento que el deterioro conductual y del sistema nervioso no se ha generalizado y, por lo tanto, el tratamiento puede tener algún beneficio. De ahí la importancia de contar con herramientas confiables y objetivas que permitan aproximarse con mayor precisión al diagnóstico temprano y diferencial de la EA.

## REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 1994.
2. ALONSO M E: Genética de la enfermedad de alzheimer. *Rev Mex de Psic*, No. *Monográfico Especial*, 29-32, 1994.
3. ALONSO ME, OTERO E, MARTINEZ C: Clinical and genetic aspects of a group of patients with Alzheimer's disease. *J Tropical Geog Neurol*, 2:27-31, 1992.
4. BAYLES KA: Age at onset of Alzheimer's disease. Relation to language dysfunction. *Arch Neurol*, 48:155-159, 1991.
5. BERR C,HAUW JJ, DELEARE P: Apolipoprotein E allele epsilon 4 is linked to increased deposition of the amyloid beta-peptide (A-beta) in cases with or without Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 178:221-224, 1994.
6. BIRD TD, LAMPE T, NEMENS J, MINER GW, SCHELLENBERG GD: Familial Alzheimer's disease in American descendants of the Volga Germans: Probable genetic founder effect. *Ann Neurol* 23:2531, 1988.
7. BIRD TD,SUMI SM, NEMENS EJ, NOCHLIN D, SCHELLENBERG GD, LAMPE T, SADOVNICK A, CHUI H, MIRER GW, TINKLENBERG J: Phenotypic heterogeneity in familial Alzheimer's disease. A study of 24 kindreds. *Ann Neurol*, 25: 12-25, 1989.
8. BOLLER F, BECKER JT, HOLLAND AL, FORBES MM, HOOD PC, MCGONIGLE-GIBSON KL. Predictors of decline in Alzheimer's disease. *Cortex*, 27 (1):9-17, 1991.
9. BONNYCASTLE LL, YU CH, WIJSMAN EM, ORR HT, PATTERSON D, CLACY PK, GODDARD AK, ALONSO ME, NEMENS E, WHITE AJ, HESTON LL, MARTIN MG, BIRD DT, SCHELLENBERG GD: The c-fos gene and early -onset- familial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 160:26-33, 1993.
10. BREITNER J C, SILVERMAN J M, MOHS R C, DAVIS K L: Familial aggregation in alzheimer' s disease: Comparison of risk among relatives of early and late cases mong male and female relatives in successive generations. *Neurol*, 38:207-212, 1988.
11. BRODEJIA J: An epidemiologist views senile dementia facts and fragments, *Am J Epidemiol*, 115-162, 1982.
12. BROUSSEAU V T, LEGRAIN S, BERR C, GOURLET V, VIDAL O, AMOYUEL P: Confirmation of the epsilon 4 allele of the apolipoprotein E gene as a risk factor for late-onset Alzheimer's disease. *Neurol*, 44:342-344, 1994.
13. CAMPION D, BRICE A, HANNEQUIN, D, TARDIEU S, DUBOIS B, CALEND A, BRUN E, PENET C, TAYOT J, MARTINEZ M, BELLIS M, MALLET J, AGID Y, CLERGET-DARPOUX F: A large pedigree with early-onset Alzheimer's disease. Clinical, neuropathologic and genetic characterization. *Neurol*, 45:80-85, 1995.
14. CHARTIER-HARLIN MC, CRAWFORD F, HOULDEN H, WARREN A, HUGHES, D, FIDANI L: Early-onset Alzheimer's disease caused by, mutations at codon 717 of the Beta-amyloid precursor protein gene. *Nature*, 353:844-846, 1991.
15. CORDER EH, SAUNDERS AM, STRITMATTER WJ, SCHMECHEL DE, GASKELL PC, SMALL GW, ROSES AD, HAINES JL, PERICAK-VANCE MA: Gene dose of apolipoprotein E type allele and risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Sci*, 261:921-923, 1993.
16. CUMMINGS JL, BENSON F: Dementia: A Clinical Approach. Plenum, Nueva York 1992.
17. DUARA R, LOPEZ-ALBEROLA RF, BARKER WW, LOEWENSTEIN DA, ZATINSKY M, EISDORFER CE, LEWENBERG GB: A comparison of familial and Alzheimer's disease. *Neurol*, 43:1377-1384, 1993.
18. Estadísticas vitales. Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación. SSA, 1990.
19. FARRER LA, MYERS RH, CUPPLES LA, ST.GEORGE-HYSLOP PH, BIRD TD, ROSSOR MN, MULLAN MJ, POLINSKY R, NEE L, HESTON L, VAN BROECHOVEN C, MARTIN J-J, CRAPPER-MCLANGLAN D. GROWDON JH: Transmission and age-at-onset patterns in familial Alzheimer's disease evidence for heterogeneity. *Neurol*, 40:395-403, 1991.
20. FRIEDLAND R: Alzheimer's disease: Clinical features and

- differential diagnosis. *Neurol*, 43 (supl 4):S45-S51, 1993.
21. FROMMELT P, SCHNABEL R, KUHN W, NEE LE, POLINSKY R: Familial Alzheimer's disease: a large, multigeneration German kindred *Alzheimer Disease Assoc Disors*, 5:36-43, 1991
  22. GOATE AM, CHARR-HARLIN M-C, MULLAN M, BROWN J, CRAWFORD F, FIDANI L, GIUFFRA L, HAYNES A, IRVING N, JAMES L, MANT R, NEWTON P, ROOKE K, ROQUE P, TALBOT C, PERICAK-VANCE M, ROSES AD, WILLIAMSON R, ROSSOR M, OWEN M, HARDY J: Segregation of missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease, *Nature*, 349:704-706, 1991.
  23. GREEKBERG S, REBECK GW, VONSATELL PG: Apolipoprotein E e4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol*, 38:254-59, 1995.
  24. GREENBERG ME, ZIFF EB: Stimulation of 3t3 cells induces transcription of the c-fos protooncogene. *Nature*, 311:433-438, 1984.
  25. HARRINGTON CR, LOUWAGIE J, ROSSAU R, VANMECHELEN E, PERRY RH, XUEREJ JH, ROTH M, WISCHIK CM: Influence of apolipoprotein E genotype on senile dementia of the Alzheimer and Lewy body types. Significance for etiological theories of Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, 145:1472-1484, 1994.
  26. HARRISON P: Alzheimer's disease and chromosome 14. Different gene, same process? *Brit J Psychiatry*, 163:2-5, 1993.
  27. HENDERSON V, FINCH CE: The neurobiology of Alzheimer's disease *J Neurosurg*, 70:335, 1989.
  28. HESTON LL, MASTRI AR, ANDERSSON E, WHITE J: Dementia of the Alzheimer type: clinical genetics, natural history and associated conditions. *Arch of Geriatr Psychiatr*, 38:1085-1090, 1981.
  29. HEYMAN A, WILKINSON WE, HURWITZ BJ, SCHEMACHEL D, SIGMON AH, WEIMBERG T, HELMS MJ, SWIFT M: Alzheimer's disease: Genetic aspects and associated clinical disorders. *Ann Neurol*, 14 (5):507-515, 1983.
  30. HYMAN BT, WEST HL, REBECK GW: Neuropathological changes in Down's syndrome hippocampal formation: effect of age and apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol*, 52:373-378, 1995.
  31. KATZMAN R: Alzheimer's disease. *New England J Med*, 314-364, 1986.
  32. KENNEDY AM, NEWMAN S, MCCADDON A, BALL J, ROQUES P, MULLAN M, HARDY J, CHARTIER-HARLIN M-C, FRACKOWIAK RSJ, WARRINGTON EK, ROSSOR MN: Familial Alzheimer's disease. A pedigree with a missense mutation in the amyloid precursor protein gene (amyloid precursor protein 717 valine - glycine). *Brain*, 116:309-324, 1993.
  33. KOSS E, EDLAND S, FILLENBAUM G, MOHS R, CLARK C, GALASKO, MORRIS JC: Clinical and neuropsychological differences between patients with earlier and later onset of Alzheimer's disease. A CERAD analysis, part XII. *Neurol*, 46:136-141, 1996.
  34. LEVY-LAHAD E, WASCO W, POORKAJ P, ROMANO DM, OSHIMA J, PETTINGELL WH, YU CH, JONDRO PD, SCHMIDT SD, WANG K, CROWLEY AC, FU Y-H, GUENETTE SY, GALAS D, NEMENS E, WIJSMAN EM, BIRD TD, SCHELLENBERG GD, TANZI RE : Candidate gene for chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Sci*, 269:973-976, 1995.
  35. LEVY-LAHAD E, WIJSMAN EM, NEMENS E, ANDERSON L, GODDARD KAB, WEBER JL, BIRD TD, SCHELLENBERG GD: A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Sci*, 269:970-972, 1995.
  36. LUXEMBERG JS, MAY C, HAXBY JV, GRADY C, MOORE A, BERG G, WHITE BJ, ROBINETTE D, RAPOPORT SI: Cerebral metabolism, anatomy and cognition in monozygotic twins discordant for dementia of the Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 50:333-340, 1987.
  37. MAYEUX R, STERN Y, SPANTON S: Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: Evidence of subgroups. *Neurol*, 35:453-461, 1985.
  38. MCKHANN G, DRACHMANN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE D, STADLAN EM: 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. *Neurol*, 34:939-944, 1984.
  39. MESULAM MM: Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol*, 1:592-598, 1982
  40. NAMBA Y, TOMONAGA M, KAWASAKI H, OTOMO E IKEDA, K: Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res*, 541:163-166, 1991.
  41. NEE LE, ELDRIDGE R, SUNDERLAND T, THOMAS C, KATZ D, THOMPSON KE, WEINGARTNER H, WEISS H, JULIAN C, COHEN R: Dementia of the Alzheimer type: clinical and family study of 22 twin pairs. *Neurol*, 37, 359-363, 1987.
  42. OSTROSK-SOLIS F: Las demencias: Características clínicas de la demencia de tipo Alzheimer. *Rev Mex Psic.(Núm. Monográfico Especial)*, 1994.
  43. OSTROSKY-SOLIS F, RODRIGUEZ Y, GARCIA DE LA CADENA C, JAIME R, VALDES, A, GUEVARA MA, CHAYO R, LLAMOSAS, C: Marcadores amnésicos del envejecimiento normal y patológico. *Rev I-ot Pensam Leng*, 1,2b,367-375, 1995.
  44. PEARSON RC, ESIRI M, HIORNS R. W: Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer's disease. *Proced Nat Acad Sci*, 82 4531, 1985.
  45. PERICAK-VANCE MA, BEBOUT JL, GASKELL PC, YAMAOKA LH, HUNG W-Y, ALBERTS MJ, WALKER AP, BARTLETT, RJ, HAYNES CA, WELSH S, CARL NL, HEYMAN A, CLARK CM, ROSES AD: Linkage studies in familial Alzheimer disease: Evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet*, 48:1034-1050, 1991.
  46. RAPOPORT SI, PETTIGREW KD, SCHAPIRO MB: Discordance and concordance of dementia of Alzheimer type (DAT) in monozygotic twins indicate heritable and sporadic forms of Alzheimer's disease, *Neurol*, 41:1549-1553, 1991.
  47. REBECK GW, REITER JS, STRICKLAN DK, HYMAN BT: Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. *Neurol*, 11:575-580, 1996.
  48. ROSES AD: Apolipoprotein E genotyping in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 38:1, 6-14, 1995.
  49. SAUNDERS AM, STRITTMATTEK WJ, SCHMECHEL D, ST. GEORGE-HYSLOPH, PERICAK-VANCE MA, JOO SH, ROSI BL, GUSELLA JF, CRAPPER-MACLACHLAN DR, ALBERTS MJ, HULETTE C, CRAIN B, GOLDGABER, D, ROSES AD: Association of apolipoprotein E allele 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurol*, 43:1467-1472, 1993.
  50. SCHELLENBERG GD, BIRD TD, WIJSMAN EM, MOORE DK, BOEHNKE M, BRYANTK EM: Absence of linkage of chromosome 21q21 markers to familial Alzheimer's disease. *Sci*, 241:1507-1510, 1988.
  51. SCHELLENBERG GD, BIRD TD, WIJSMAN M, ORR HT, ANDERSSON L, NEMES E, WHITE J, BONNYCASTLE L, WEBER JL, ALONSO ME, POTTER H, HESTON LL, MARTIN GM: Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus chromosome 14. *Sci*, 258:668-671, 1992.
  52. SCHELLENBERG GD, WIJSMAN EM, MOORE DK, MARTIN GD, BIRD D: Genetic association and linkage analysis of apolipoprotein C11 locus and familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 31:223-227, 1992.
  53. SILVERMAN JM, RAIFORD K, EDLAND S, FILLANBAUM G, MORRIS JC, CLARCK CM, KUKULL W, HEYMAN A: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Part VI Family History assessment: a multicenter study of first-degree relatives of Alzheimer's disease probands and non-demented spouse controls. *Neurol*, 44:1253-1259, 1994.
  54. ST GEORGE-HYSLOP PH, HAINES JL, FARRER LA, POLINSKY R, VAN BROECKHOVEN C, GOATE A: Genetic linkage studies suggest that Alzheimer's disease

- is not a single homogeneous disorder. *Nature*, 347:194-197, 1990.
55. STRITTMATTER WJ, SAUNDERS AM, SCHMECHEL D, PERICAK-VANCE MA, ENGHILD J, SALVENSEN GS, ROSES AD: Apolipoprotein E: high-avidity binding to Beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proceed Nat Acad Sci*, 90:1977-1981, 1993.
  56. SWARER JM, O'DONNELL BF, DRACHMAN DA, WOODWARD BM: Neuropsychological features of familial Alzheimer's disease. *Ann of Neurol*, 32:687-694, 1992.
  57. TIERNEY MC, SZALAI JP, SNOW WG, FISHER RH, NORES A, NADON G, DUNN E, ST, GEORGE-HYSLOP PH: Prediction of probable Alzheimer's disease in memory impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurol*, 46:661-665, 1996.
  58. VAN DUIJIN CM, HENDRIKS L, FARRER LA, BACKHOVEN H, CRUTS M, WEHNERT A, HOFMAN A, VAN BROECKHOVEN C: A population-based study of familial Alzheimer disease: linkage to chromosomes 14,19,21. *Ann J Hum Genet*, 55:714-727, 1993.
  59. WISNIEWSKI KE, WISNIEWSKI HM, WEN GY: Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Ann Neurol*, 17:278-282, 1985.
  60. YAGER J, HATTON CA, LAWRENCE M: Identical twins discordant for presenil dementia of Alzheimer type *Birt J Psychiatr*, 149:509-512, 1986.
  61. ZELDENRUSM SR, MURELL J, FARLOW M, GHETTI B, ROSES AD BENSON MD: RFLP analysis for APP 717 mutations associated with Alzheimer's disease. *J Med Genet*, 30:476-478, 1993.