



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA  
SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MVS"

**IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS EN PACIENTES MEXICANOS CON  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER DE INICIO TEMPRANO MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE EXOMA  
CLÍNICO Y CARACTERIZACIÓN DE SUS FENOTIPOS CLÍNICOS**

MODALIDAD DE GRADUACIÓN

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA:**

**Dr. José Alberto Téllez-Martínez**

**TUTOR PRINCIPAL:**

**Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz**

Laboratorio de Demencias

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México

**COMITÉ TUTOR:**

**Dra. Carmen Alaez Versón**

Laboratorio de Diagnóstico Genómico

Instituto Nacional de Medicina Genómica

**Dra. Lorena Orozco Orozco**

Laboratorio de Enfermedades Metabólicas

Instituto Nacional de Medicina Genómica

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DE 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



---

**DR. JULIO E. SOTELO MORALES**  
**RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADÉMICA**

---

**DRA. ANA LUISA SOSA ORTIZ**  
**(Nombre del tutor principal)**

---

**DR. JOSÉ ALBERTO TÉLLEZ MARTÍNEZ**  
**(Nombre del alumno)**

## ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	
II.	ANTECEDENTES	1
1.	DEMENCIAS DE INICIO TEMPRANO	1
2.	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	6
2.1	Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano	7
2.2	Cadena de eventos asociados a EA	9
2.3	Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer	11
2.4	Principales diferencias entre el EA de inicio temprano y tardío	13
2.5	Biomarcadores	15
2.5.1	Evaluación de líquido cefalorraquídeo (LCR)	16
2.5.2	Biomarcadores en sangre	16
2.5.3	Estudios de imagen estructural	17
2.5.4	Estudios de imagen molecular	19
2.5.5	Estudios de neurogenética	19
3.	EVALUACIÓN GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	20
3.1	Características de los genes principales	21
3.2	Determinación de nuevas variantes genotípicas	23
3.3	Importancia clínica de los estudios de neurogenética en EA	26
3.4	Riesgo genético y asesoría genética	29
3.5	Pruebas neurogenéticas: Secuenciación del exoma	30
3.6	Estudio de variantes genéticas de EA-AD en México	31
4.	Estrategias de tratamiento	33
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	34
V.	JUSTIFICACIÓN	34
VI.	HIPÓTESIS	35
VII.	OBJETIVOS	35
VIII.	MATERIAL Y MÉTODOS	36
1.	Diseño del estudio	36
2.	Población de estudio y selección de la muestra	36
2.1	Variables sociodemográficas y clínicas recolectadas	36
2.2	Procedimiento para la caracterización fenotípica	38
2.3	Caracterización del fenotipo clínico	39
2.4	Caracterización del fenotipo mediante neuroimagen	39
2.5	Obtención del DNA	40
2.6	Secuenciación masiva paralela	40
2.7	Análisis bioinformático	40
2.8	Análisis estadístico	45
IX.	RESULTADOS	47
1.	Características sociodemográficas	51
2.	Evaluación cognitiva	52
3.	Síntomas neuropsiquiátricos	55
4.	Síntomas motores	59

5.	Variantes genéticas	62
5.1	Descripción de casos	62
5.1.1	<i>PSEN1</i> variante c.1292C>A p. (Ala431Glu)	62
5.1.2	<i>PSEN1</i> variante (c.349C>G), p. (Pro117Ala)	64
5.1.3	<i>PSEN1</i> variante; c.1241T>C, p. (Ile414Thr)	65
5.1.4	<i>PSEN1</i> variante c.438G>T, p. (Met146Ile)	66
5.1.5	<i>PSEN1</i> variante; c.440C>T, p. (Thr147Ile)	68
5.1.6	<i>PSEN1</i> variante; c.704T>C, p. (Leu235Pro)	69
5.1.7	Otras variantes	71
X.	DISCUSIÓN	71
1.	Variables sociodemográficas, clínicas y de neuroimagen	71
1.1	Variables genéticas	77
	• <i>PSEN1</i> variante c.1292C>A p. (Ala431Glu) ("Mutación Jalisco")	78
	• <i>PSEN1</i> variante; c.1241T>C, p. (Ile414Thr)	78
	• <i>PSEN1</i> variante c.438G>T, p. (Met146Ile)	78
	• <i>PSEN1</i> variante; c.440C>T, p. (Thr147Ile)	79
	• <i>PSEN1</i> variante; c.704T>C, p. (Leu235Pro)	80
	• <i>PSEN1</i> variante (c.349C>G), p. (Pro117Ala)	82
	• <i>GRN</i> variante c.1562G>A, p. (Cys521Tyr)	82
	• <i>SORL1</i> variante; c.6289G>A, p. (Val2097Ile)	83
	• Variantes de significado clínico incierto	84
XI.	CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS	86
XII.	REFERENCIAS	88
	ANEXO 1	96

## I. INTRODUCCIÓN

Las *demencias de inicio temprano* (DIT) son enfermedades devastadoras que afectan a la población joven (< 65 años), con una importante carga para el paciente, su familia y la sociedad. La más frecuente es la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EAIT) y de estas la EA con patrón de herencia autosómico dominante (EAIT-AD), debido a las consecuencias clínicas y funcionales relacionadas, y a la posibilidad de que se encuentren un gran número de afectados en una misma familia.

Se reconoce que la enfermedad de Alzheimer (EA), en todas sus variantes, es una patología genéticamente heterogénea con una tendencia al solapamiento entre distintos fenotipos.

A la fecha, se ha logrado establecer que ciertas variantes en los genes *PSEN1*, *PSEN2* y *APP* son la causa genética más frecuente en los casos de EAIT-AD, siendo las variantes patogénicas del gen *PSEN1* las más frecuentes. El cuadro clínico e histopatológico es semejante en todos los casos.

La evidencia de múltiples estudios familiares, nacionales e internacionales, sustenta que variantes en diferentes regiones del mismo gen pudieran explicar la variabilidad fenotípica de la enfermedad. Esto ha permitido entender la cascada de eventos fisiopatológicos que explican los síntomas clínicos e identificar blancos terapéuticos en uso, en investigación y en desarrollo.

La población mexicana cuenta con una gran heterogeneidad genética resultado de la multiplicidad de grupos étnicos, el mestizaje y las migraciones que han ocurrido a lo largo de la historia de nuestro país. De ahí que resulte importante conocer las variantes genéticas asociadas a la EAIT-AD, más frecuentes en nuestra población. Con el objetivo de realizar una medicina de precisión, que integre la información clínica, genética, de estilo de vida y los hallazgos de otros biomarcadores

(serológicos, líquido cefalorraquídeo, neuroimagen), que permitan la caracterización *in vivo* de esta patología.

El objetivo de este trabajo de investigación fue identificar, a través de estudios de secuenciación de exoma clínico, las variantes genéticas relacionadas con EAIT en una muestra de pacientes mexicanos. Siguiendo un algoritmo de evaluación genómica (ANEXO 1), se evaluaron los siguientes genes: *PSEN1*, *PSEN2*, *APP*, *MAPT*, *GRN*, *TARDBP*, *FUS*, *SIGMAR1*, *SORL1*, *ABCA7*, *VCP*, *TREM2*. En los casos donde no fue posible identificar variantes que contribuyeran al desarrollo del fenotipo extendimos la búsqueda a los siguientes genes relacionados con neurodegeneración:

PLCG2, ABI3, ABCA1, ABCA2, CH25H, CYP46A1, PICALM, CLU, CR1, ADAM10, PLD, DSG2, CD2AP, SOD1, CHMP2B, UBQLN1, SQSTM1, TYROBP, APOE, TBK1, DAP12, APOC1, TOMM40, FAM222A, FLJ14721, ACHE, GSK3B, CD40, GSK3A, DOCK3, HFE, GDC, IDE, VLDLR, MEOX2, MPO, SLC6A4, UCHL1, PLAU, DPYSL2, CASP2, OLR1, CTSB, PSENEN, MME, APLP2, DYRK1A, CSNK1D, SYP, NGF, DKK1, BACE1, BACE2, IL1A, CREB1, GAL, IL1B, MAP1B, CAT, IAPP, PPIH, NTC, GAPDH, PPC, NOTCH1, PAXIP1, LRP1, HM13, SLC1A2, FPR2, PTGS2, APH1A, MAPK8, NCSTN, LDHA, PPP234, RELN, UBB, MAP2, GPC1, HMOX1, APBB2, APBB1, A2M, SNCB, LDLR, BPTF, MARK1, SNCA, NTRK1, MSR1, NGFR, NQO1, ACE, BDNF, NOS3, NOTCH3

Esperamos que este trabajo contribuya al esfuerzo clínico cotidiano y a una mayor precisión en el diagnóstico de esta entidad. Y con ello, impactar de forma positiva en el manejo oportuno de los pacientes, a nivel farmacológico y psicosocial, contribuir a la determinación de un pronóstico, a la consejería genética y a la planeación del futuro de los pacientes, cuidadores y de la familia.

## II. ANTECEDENTES

### 1. DEMENCIAS DE INICIO TEMPRANO

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS 2017), la demencia es un síndrome clínico caracterizado por el deterioro de la capacidad funcional de la persona afectada, usualmente de tipo crónico y progresivo, que no puede ser explicado por el envejecimiento normal u otras causas clínicas (ej. Delirium). Debe involucrar por lo menos la afectación de uno o más dominios cognitivos (entre los que se incluyen memoria, atención, lenguaje, cálculo, funciones ejecutivas, cognición social y juicio), cambios en la personalidad y/o el comportamiento, además de la capacidad de realizar independientemente actividades de la vida cotidiana. Estas alteraciones ocasionan un importante grado de discapacidad y dependencia, afectan primordialmente a la población de adultos mayores (por ser la edad el principal factor de riesgo), aunque también pueden verse afectados adultos jóvenes (<65 años), con las subsecuentes consecuencias a nivel personal, familiar y social.

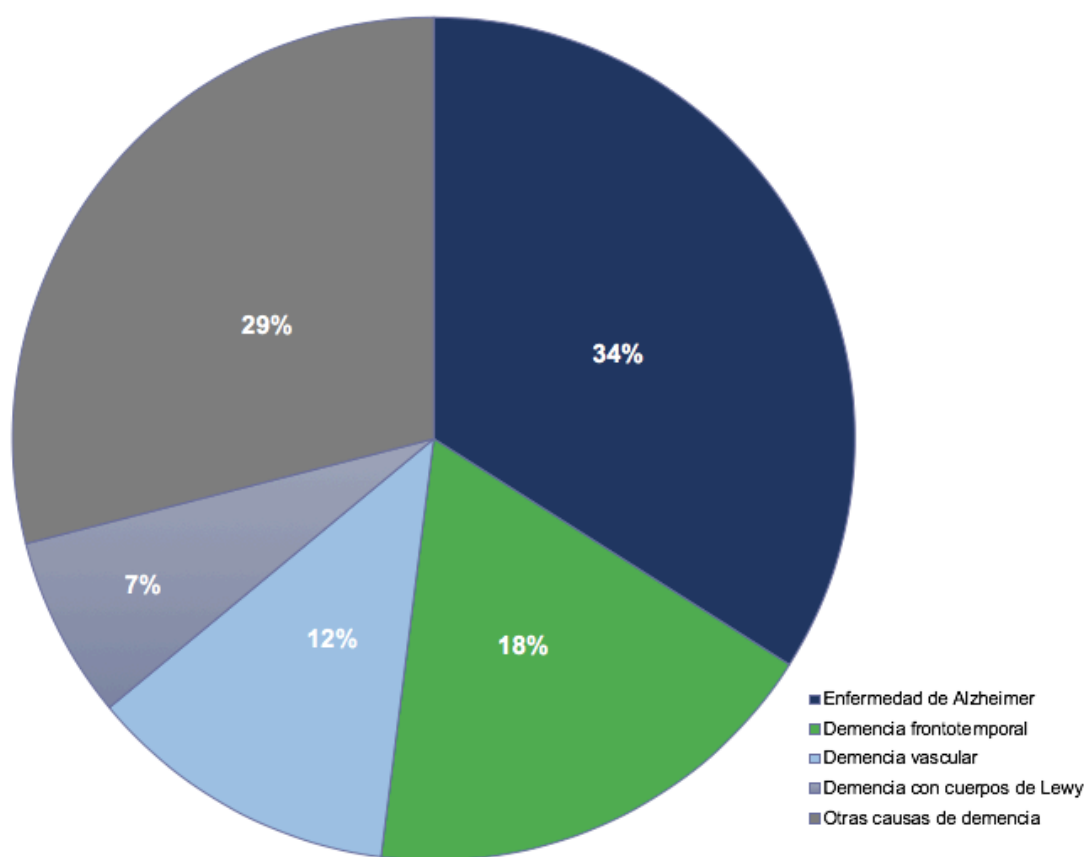
La DIT, es un término que engloba a los pacientes que inician con manifestaciones clínicas antes de los 65 años. Esta edad es un punto de corte arbitrario ya que no tiene una razón biológica específica (**Rossor et al. 2010**).

Las DIT son enfermedades devastadoras que afectan a la población entre los 30-65 años, su prevalencia a nivel mundial es de 67-98 casos /100,000 habitantes en este grupo etario, y se caracterizan por una mayor velocidad de progresión y severidad del cuadro clínico, en comparación con los casos de inicio tardío. (**Kuruppu y Mathews 2013**). Se asocian con una importante carga de muertes prematuras entre los 40-65 años de edad, así como con la pérdida de años productivos (**Méndez et al 2017**). Las principales causas y su frecuencia de presentación se muestran en la **Figura 1**. Cabe mencionar que en México y Latinoamérica son escasos o inexistentes los estudios que han reportado la



prevalencia general de las DIT, y no se cuenta con datos epidemiológicos específicos sobre la prevalencia de los diferentes subtipos.

Estas enfermedades presentan retos diagnósticos debido a la importante variabilidad fenotípica, el curso clínico heterogéneo y la baja sospecha por la edad de presentación, condicionando un retraso diagnóstico de al menos 1.6 años en comparación con el grupo de adultos mayores, y hasta de 2 a 3 años del inicio de los síntomas (**Méndez 2017**). Los estudios epidemiológicos han determinado que la gran mayoría de las DIT corresponden a la EA, y son de tipo “no familiar”, sin embargo en aproximadamente un 4 al 6 % de estos casos, es posible documentar antecedentes familiares de demencia. (**Méndez 2017**, Zhu XC et al 2015).



**Figura 1.** Epidemiología de las DIT (tomado y modificado de Rossner et al. 2010)

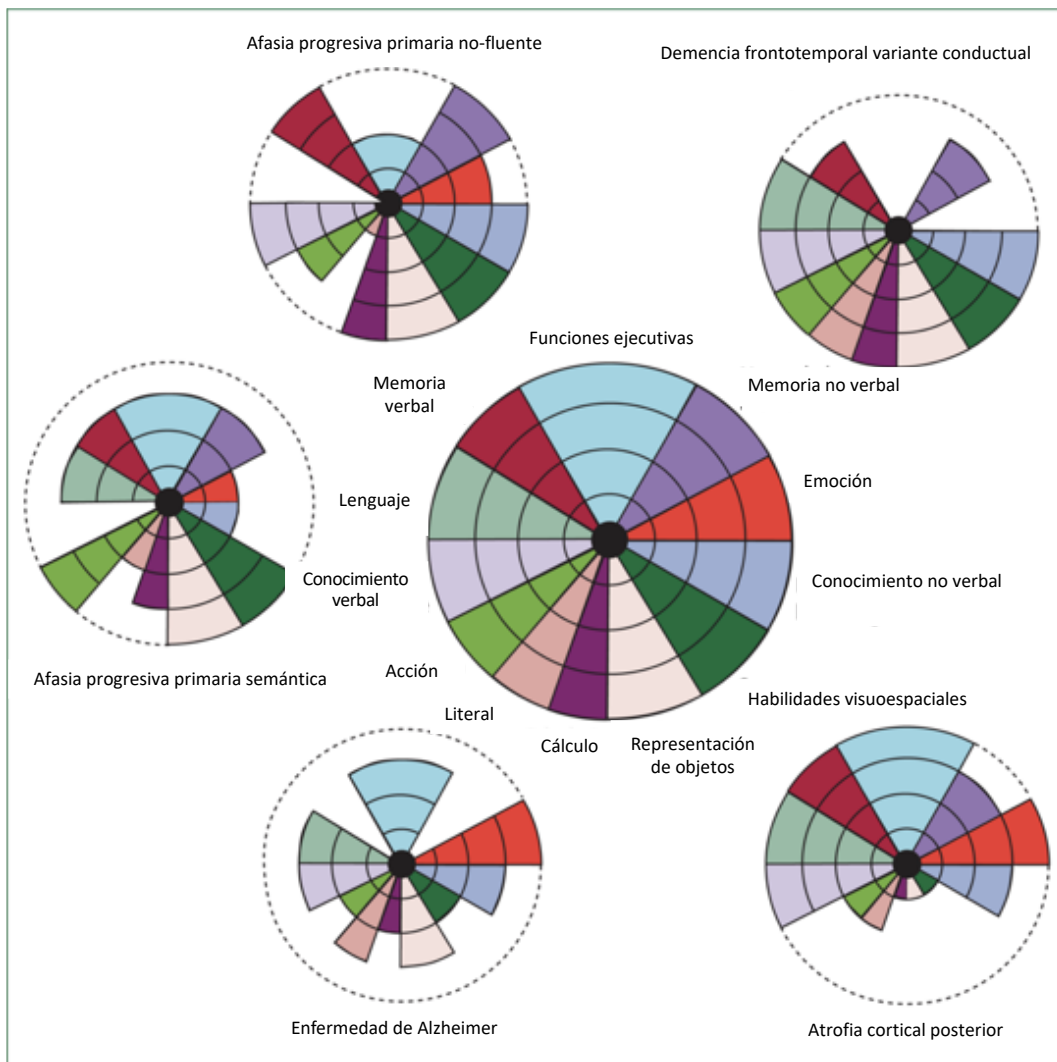
El diagnóstico diferencial debe incluir diferentes categorías (**Kuruppu y Mathews 2013**), entre las que se incluyen:

1. Enfermedad de Alzheimer
2. Demencias vasculares (CADASIL, CARASIL y CAA)
3. Demencia frontotemporal
4. Otras: alfa-sinucleino-patías (demencia con cuerpos de Lewy, atrofia de múltiples sistemas), enfermedad de Huntington, encefalopatías priónicas (Creutzfeld-Jakob), encefalopatía traumática crónica, y la enfermedad de Fahr.
5. Presentación tardía de condiciones neurodegenerativas de la infancia; principalmente en pacientes menores de 35 años (30-50 años) (enfermedades mitocondriales, de almacenamiento y leucodistrofias).
6. Condiciones reversibles con cuadros clínicos semejantes (etiologías inflamatorias, infecciosas, tóxicas y metabólicas; a considerar encefalitis, VIH, sífilis, enfermedades autoinmunes).
7. Enfermedades psiquiátricas (depresión y ansiedad).
8. Apnea del sueño.
9. Crisis epilépticas tipo amnesia transitoria.

El abordaje clínico debe incluir una historia clínica y exploración física detalladas, haciendo énfasis en la historia familiar, antecedentes neuropsiquiátricos y principales factores de riesgo para cada entidad clínica bajo sospecha. Deberá contar con una evaluación cognitiva completa (no exclusivamente memoria), y se deberán evaluar posibles cambios en la personalidad y/o comportamiento, así como el tiempo de progresión de los síntomas y el grado de dependencia funcional.

En este contexto, se recomienda el uso de pruebas de tamizaje como el MMSE (*por sus siglas en inglés*, Minimental Status Examination) o la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) (*por sus siglas en inglés*, Montreal Cognitive Assessment), que permiten evaluar en poco tiempo, dominios cognitivos como la memoria, el lenguaje, la atención, el cálculo, funciones ejecutivas y las habilidades visoespaciales. Así también se sugiere el uso de baterías neuropsicológicas completas que permiten caracterizar perfiles del tipo de afección cognitiva particulares, asociados a

diferentes síndromes neurodegenerativos desde un enfoque clínico. (**Figura 2**). Es importante conocer el estado funcional previo al desarrollo de la enfermedad para poder estadificar el grado y la progresión del deterioro. Por ello deberán considerarse el nivel educativo, la historia laboral, las habilidades de lecto-escritura, el desempeño en actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria, entre otras. La evaluación de la cognición social y de cambios en la personalidad y el comportamiento, pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial (**Rossor et al.2010**).



**Figura 2.** Perfiles neuropsicológicos de las demencias neurodegenerativas de inicio temprano. En los diferentes diagramas (individuo sano en el centro), se observan los perfiles típicos de deterioro cognitivo en los síndromes clínicos descritos (Tomado y traducido de Rossor et al. 2010)

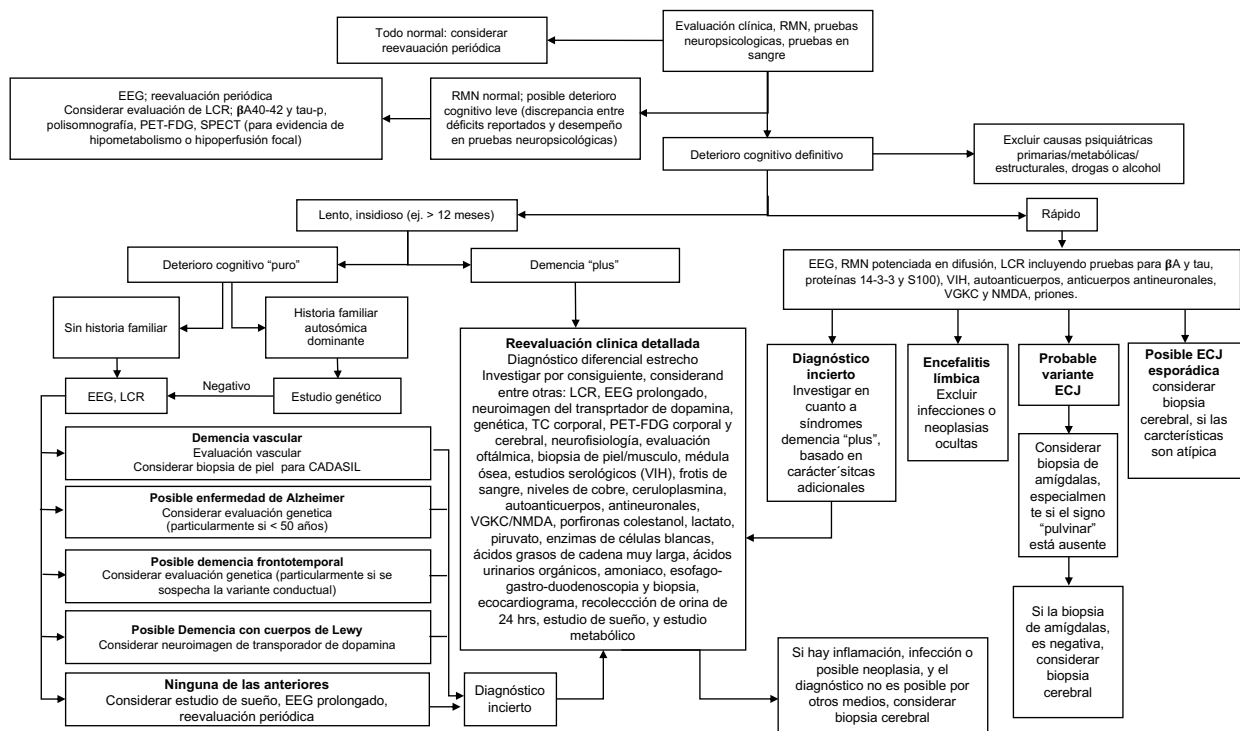
La identificación de otras manifestaciones neurológicas o sistémicas puede orientar hacia patologías específicas que incluyen, dentro de sus manifestaciones clínicas, el deterioro cognitivo.

Asimismo, la presencia de ciertos síntomas y la positividad de algunos biomarcadores como parte de un abordaje sistemático e individualizado para cada paciente, pueden complementar la evidencia diagnóstica (ej. niveles disminuidos de  $\beta$ -amiloide 40-42, elevación de proteína tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo (LCR), estudios de neurofisiología y neuroimagen)

En las formas hereditarias, los estudios genéticos permiten confirmar el diagnóstico y establecer el riesgo para otros miembros de la familia (**Kuruppu y Mathews 2013**).

En la **Figura 3**, se observa el algoritmo propuesto por Rossor 2010 para el abordaje clínico de las DIT. Este algoritmo proporciona una visión general del enfoque diagnóstico para pacientes con DIT. Dadas las numerosas causas, este sólo puede servir como una guía general. Por ejemplo, en la DIT de predominio amnésico, el abordaje genético de primera línea se enfocará en los genes; *PSEN1*, *PSEN2*, *APP*.

En los casos con sintomatología predominantemente conductual (sugestiva de demencia frontotemporal), se orientará al estudio de los genes *MAPT* (particularmente si existe atrofia simétrica en la resonancia magnética) y *GRN* (particularmente si hay un patrón asimétrico de atrofia). Actualmente con el advenimiento de la tecnología de secuenciación masiva es posible el análisis simultáneo de todos los genes de interés, lo cual ha facilitado el diagnóstico genético en estos pacientes y acortado el tiempo necesario para identificar la causa de la enfermedad en un determinado paciente.



**Figura 3.** Diagrama de flujo para la evaluación e investigación de las DIT (Tomado y traducido de Rossor et al. 2010). **Abreviaturas:**  $\beta$ A ( $\beta$ beta Amiloide); CADASIL (Arteriopatía Cerebral Autosómica Dominante con Infartos Subcorticales y Leucoencefalopatía); CJD (Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), EEG (Electroencefalograma); FTLD (Degeneración Lobar Frontotemporal); LCR (Líquido Cefalorraquídeo); NMDA (N-Metil-D Aspartato); PET-FDG (Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa); RMN (Resonancia Magnética Cerebral); SPECT (Tomografía Computarizada con Emisión de Fotón Único); TC (Tomografía Computarizada); VGKC (Canal de Potasio Dependiente de Voltaje); VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana).

## 2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia neurodegenerativa más común, tanto en edades tempranas como tardías. Se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo secundario a la pérdida neuronal debida al cúmulo de placas amiloides y ovillos neurofibrilares que, en estadios finales, deriva en demencia y muerte.

Clínicamente, se identifica: afección de la memoria episódica (olvido de detalles específicos de episodios recientes), alteraciones del lenguaje, cálculo y de las habilidades visuoperceptivas, apraxias, alteración en la capacidad de juicio, anosognosia, cambios en el comportamiento y el sueño y, en etapas tardías, pérdida completa de autonomía. La edad y la historia familiar son los principales factores de riesgo.

El diagnóstico de “probable EA”, se realiza a partir de una historia clínica detallada, una evaluación neuropsiquiátrica y neuropsicológica completa, así como mediante el uso de distintos biomarcadores como la resonancia magnética, PET, SPECT y/o mediante la identificación de cambios específicos en LCR (disminución de  $\beta$ -amiloide y aumento de la proteína tau fosforilada). El diagnóstico “definitivo” se realiza por estudios histopatológicos del cerebro y/o a través de pruebas genéticas específicas.

## **2.1 Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano**

La EAIT es la más común de las demencias neurodegenerativas de inicio temprano, se presenta entre la tercera y la cuarta década de la vida (incluido el caso canónico descrito por Alois Alzheimer en 1907).

De acuerdo a estimaciones realizadas para EUA la EAIT corresponde entre el 4 y el 6% de los casos totales de EA, con una incidencia de 6.3/100,000 y una prevalencia de 24.2/100,000 en el grupo de 45-64 años, lo que representa entre 220,000-640,000 individuos (**Méndez 2017**). Hasta el momento, no se ha documentado su frecuencia en México.

Desde el punto de vista genético, la enfermedad de Alzheimer se divide en dos formas principales<sup>1</sup> (**Bertram et al. 2010**):

---

<sup>1</sup> Es importante reconocer que esta clasificación dicotómica es práctica pero no siempre correcta, dado que existen casos "de novo" para EA de inicio temprano, así como casos familiares de EA de inicio tardío.

- *EA familiar, con herencia mendeliana de tipo autosómico dominante:* Constituye del 1-3 % de los casos y la edad de inicio suele ser antes de los 65 años. Esta forma se asocia a la presencia de variantes patogénicas de alta penetrancia en los genes *PSEN1* y *PSEN2* que codifican a las presenilina 1 y 2 respectivamente y en el gen *APP* que codifica a la proteína precursora de  $\beta$ -amiloide.
- *EA esporádico, (con agregación familiar menos aparente o inexistente)* corresponde al 97-99% de los casos, usualmente inicia a edades más tardías (65-90 años) y está asociada a múltiples factores de riesgo genético (multigénica) de alta frecuencia, pero baja penetrancia; así como a otros factores de riesgo ambientales y epigenéticos individuales (**Bertram et al. 2010**).

Las características neuropatológicas distintivas, en ambas formas, son los ovillos neurofibrilares intracelulares compuestos de formas hiperfosforiladas de la proteína tau asociada a microtúbulos y en el espacio extracelular los agregados de  $\beta$ A (oligómeros hidrofóbicos de 39-43 aminoácidos derivados de la proteólisis de la proteína transmembrana precursora de  $\beta$ -amiloide -APP; los más frecuentes son el  $A\beta_{40}$  y  $A\beta_{42}$ ).

La acumulación anormal de estas proteínas, por hiperproducción o déficit en su eliminación (hipótesis de la "cascada amiloide"), se considera un proceso multifactorial, asociado en algunos casos a variantes específicas, estrés oxidativo e inflamación crónica; y condiciona, a la larga disfunción, pérdida de la sinapsis, muerte neuronal, infiltración glial y atrofia cerebral, en un proceso cíclico neurotóxico.

Otra de las proteínas asociadas es la apolipoproteína E (apoE), que contribuye a la deficiencia de eliminación y mayor producción de los derivados  $A\beta$ , y que se asocia con alteraciones en el metabolismo de lípidos y la glucosa, las cuales incrementan

el riesgo de demencia (obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2), aunque el mecanismo no está completamente entendido. Estos cambios inician un proceso de neurodegeneración dos a tres décadas antes del inicio de los síntomas clínicos (**Martins et al. 2018**).

La agregación de los péptidos- $\beta$ A en los vasos cerebromeníngeos origina angiopatía amiloide cerebral (CAA), que es una comorbilidad frecuente en la EA y es responsable de infartos hemorrágicos recurrentes y lesiones en la sustancia blanca (**Lainoselée et al. 2018**).

## **2.2 Cadena de eventos asociados a EA:**

La cascada temporal de eventos asociados a la EA son resultado de la interacción de múltiples factores, entre los que destacan:

1. Cascada amiloide
2. Depósitos tau
3. Neuroinflamación
4. Vasculopatía
5. Resistencia a la insulina
6. Efecto de APOE
7. Efecto del género
8. Neurodegeneración independiente de amiloide (ej. Esclerosis hipocampal, entre otras).
9. Efectos neuroprotectores: Vías funcionales de conexión global (reserva funcional); genes de resiliencia (angiogénesis, biosíntesis del hierro, regulación del ciclo celular, de regulación de depósito amiloide)

El diagnóstico preclínico de EA se establece cuando una lesión patológica de EA aparece, aún sin asociarse a la presencia de síntomas clínicos (**Kahn 2018**). Las fases diagnósticas establecidas por la NIA-AA (2011) son:

- Preclínica
- Pre-demencia asintomática



- Pre-demencia sintomática (deterioro cognitivo leve)
- Demencia por EA.

La integración de algunos estudios preclínicos, a través del estudio de los biomarcadores mencionados, ha derivado en la propuesta de la siguiente cronología de eventos en relación con la edad al inicio de los síntomas (**Kahn 2018, Wang et al. 2019, Veitch 2019**):

### **Estadio I: Amiloidosis (NIA-AA 2011)**

1. Amiloidosis (disminución de  $A\beta_{42}$  en LCR -25 años antes; depósito de amiloide evaluado por C11-PiB PET 15 años antes; incremento de tau, tau-181 fosforilada y visinin-like-1 en LCR - 10-20 años antes)
  - En EAIT-AD: incremento en la producción de AB.
  - En EAIT: disminución en la eliminación.

### **Estadio II: Neurodegeneración (NIA-AA 2011)**

2. Disfunción sináptica: Hipometabolismo en relación con disfunción sináptica y pérdida neuronal (identificada por PET con F18-FDG) y alteraciones leves en la memoria episódica (10 años antes).
3. Hiperintensidades en sustancia blanca en T2 de RM (6 años antes).
4. Neurodegeneración: Atrofia (RMN 1-8 años antes).

### **Estadio III: Patología cognitiva (NIA-AA 2011)**

5. Deterioro cognitivo leve (DCL) evaluado por MMSE (5 años antes).

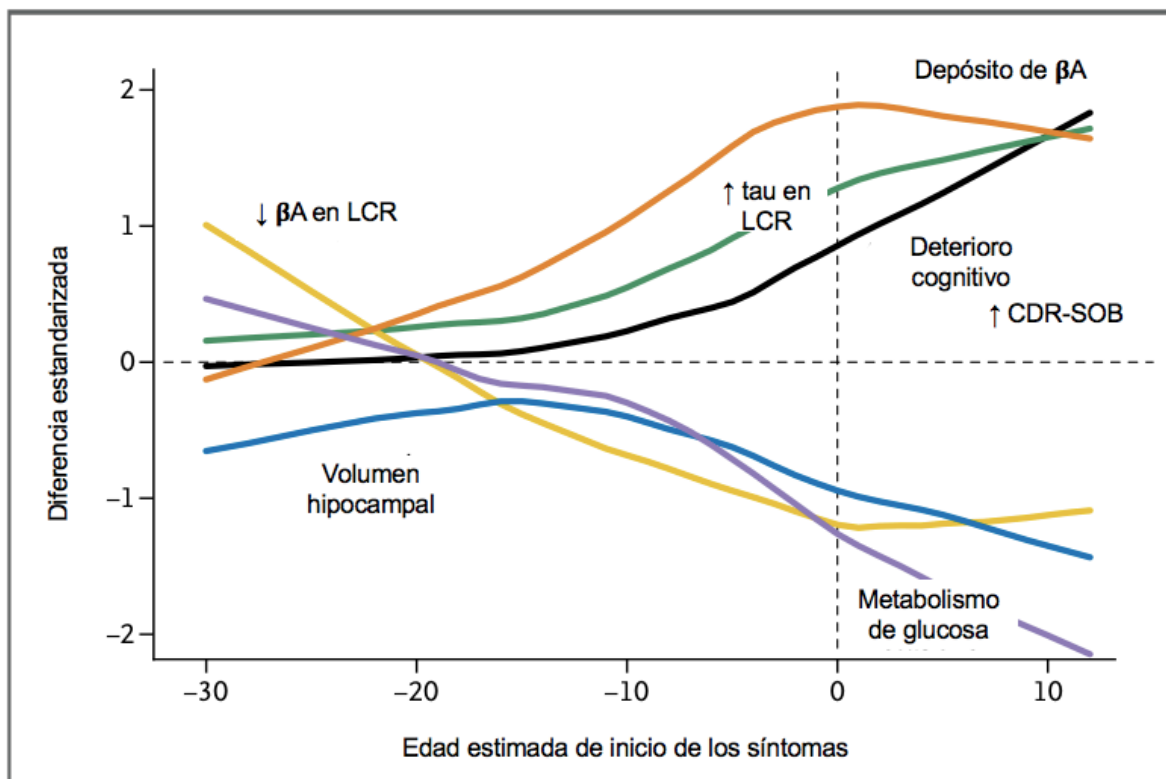
### **Estadio IV: Demencia por EA**

6. Diagnóstico clínico de demencia.

### 2.3 Integración de los eventos moleculares, estructurales y funcionales asociados a EA:

En 2012, mediante el estudio de la cohorte DIAN se estimó el orden y la tasa de cambios fisiopatológicos en la EAIT-AD mediante el análisis de la relación entre las medidas clínicas, cognitivas, de neuroimagen y bioquímicas.

A partir de entonces, se reconoce que aproximadamente 25 años antes del inicio esperado de los síntomas (IES), la concentración de  $\beta A_{42}$  en el LCR disminuye en los portadores de una mutación patogénica (ej. *PSEN1*) en comparación con la de los no portadores. Por su parte, el depósito de  $\beta A$  medido por PET-PIB, así como el aumento en los niveles de tau en el LCR y los cambios estructurales (atrofia cerebral), ocurren aproximadamente 15 años antes del IES, seguido de hipometabolismo cerebral y deterioro en la memoria episódica aproximadamente 10 años antes del IES, que culmina en deterioro cognitivo global (**Figura 4**).



**Figura 4** Comparación de los cambios a nivel clínico, cognitivo, estructural, metabólico y bioquímico en función con los años anteriores al inicio de los síntomas. **Abreviaturas:** CDR-SOB (Clinical Dementia Rating scale-Sum Of Boxes). (Tomado y modificado de **Bateman et al. 2012**).

## **2.4 Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer**

Hasta el momento el diagnóstico de la EA continúa siendo clínico, es decir, se basa en la elaboración de una historia clínica detallada, la cual recoge antecedentes familiares de posibles enfermedades neurodegenerativas, antecedentes personales patológicos, y aspectos semiológicos referentes al tipo de síntomas predominantes y a la progresión de estos.

Por otro lado, esta evaluación se complementa con una exploración neurológica detallada, una evaluación de las funciones cognitivas y del nivel de funcionalidad, a las cuales pueden sumarse estudios de laboratorio y neuroimagen (ej. RMN/PET), una evaluación neuropsicológica completa y en algunos casos, estudios específicos de LCR o genéticos, los cuales permiten descartar otras causas de demencia e incrementar la certeza del diagnóstico.

Así también, existen criterios diagnósticos que permiten documentar el diagnóstico de EA bajo distintos niveles de certeza, siendo estos; “posible, probable y definitiva”, dependiendo de la presencia o no, de ciertos biomarcadores como apoyo al diagnóstico clínico. (**McKhann et al. 2011**). Algunos criterios, hacen alusión a las variantes atípicas de la EA; (Ej. Atrofia cortical posterior, afasia progresiva primaria variante logopénica, EA frontal), y suelen utilizarse predominantemente con fines de investigación, ya que le asignan un peso notable a la presencia y positividad de biomarcadores específicos. (**Dubois et al. 2014**). Los criterios diagnósticos de estos dos grupos pueden consultarse en el **ANEXO 1**.

Como apoyo al diagnóstico clínico es necesario tener en consideración que la mayor parte de las demencias no afectan exclusivamente las funciones cognitivas, sino que suelen presentarse en conjunto con una gran variedad de manifestaciones

neuropsiquiátricas (apatía, depresión, ansiedad, psicosis) así como con sintomatología de tipo motora (rigidez, inestabilidad postural) que, además, se asocian con un declive cognitivo más rápido y con una mayor pérdida de funcionalidad.

## 2.5 Principales diferencias entre el EA de inicio temprano y tardío

La mayoría de los casos de EAIT presentan síntomas amnésicos semejantes a los de la EA esporádica. Sin embargo, se han reportado diferencias importantes entre ambos espectros, las cuales se enumeran a continuación:

### En la EAIT existe:

1. Un inicio más temprano de la enfermedad (46.2 vs 72 años) **(Day et al. 2016)**.
2. Mayor asociación familiar: El 14.2% de estos pacientes presentan un patrón familiar de herencia autosómico dominante, de los cuáles el 1.6% se encuentra asociado a variantes patogénicas en los genes de las presenilinas 1 y 2 (*PSEN1* y 2) y de la proteína precursora de amiloide (APP) **(Méndez 2017)**. La edad de inicio se relaciona con el gen afectado y la variante patogénica presente. Las variantes en *PSEN1* se asocian a un inicio más temprano de la enfermedad (4ta década), en comparación con *APP* (5ta década) y *PSEN2* (6ta década) **(Ryan et al. 2016)**. El genotipo ApoEε4 contribuye a una forma más agresiva de Alzheimer en la población joven **(Rossor et al. 2010)**. Existe asociación entre EA de inicio temprano y el síndrome de Down, debido al incremento en la producción de APP por la triple carga del cromosoma 21, donde se encuentra el gen **(Rossor et al. 2010)**.
3. Mayor impacto clínico de los factores de riesgo asociados a demencia **(Méndez 2017)**.
4. Mayor asociación con lesiones traumáticas, los traumatismos incrementan la generación de radicales libres, peroxidación grasa y muerte neuronal.
5. Menor asociación con comorbilidades debido a la edad (enfermedad renal, DM; HTA; obesidad).

6. Menor polifarmacia.
7. Curso clínico más agresivo: Algunos estudios neuropsicológicos en familias con EAIT-AD han demostrado que los portadores de una variante patogénica inician con deterioro cognitivo de forma más temprana que los casos esporádicos. **(Almkvist et al. 2017)**. Por otro lado, el curso promedio de la enfermedad es menor en las formas autosómicas dominantes (0-4 años) vs las formas esporádicas (9.7-11.3 años). **(Ryman et al. 2014)**.
8. Variantes fenotípicas: Los pacientes con EAIT presentan mayor deterioro en atención, funciones ejecutivas y viso-espaciales; con mayor preservación en la tasa de reconocimiento y memoria semántica. El 22-64% del EAIT presenta variantes fenotípicas de tipo "no amnésico", también llamadas EA "tipo 2", entre las que se reconocen **(Méndez 2017)**.
  - Afasia progresiva primaria de tipo logopénico.
  - Atrofia cortical posterior.
  - Apraxia ideomotora.
  - Variante frontal de EA.

En el análisis de las manifestaciones neurológicas del grupo de DIAN, se encontró, una elevada prevalencia de afasia (53 %), agnosia visual (55 %) y cambios en el comportamiento/personalidad (61 %) **(Tang et al. 2016)**. Así mismo se han reportado entre las características de EAIT:

- Mayor compromiso motor: mioclonus, paraparesis espástica, déficit cortico-bulbar, ataxia cerebelosa, parkinsonismo. Este tipo de manifestaciones se ha asociado con mayor frecuencia a variantes de *PSEN1* **(Tang et al. 2016, Ryan et al. 2016, tabla)**.
- Mayor frecuencia de crisis convulsivas (tanto en pacientes con *PSEN1* como con *APP*). Se reconoce una mayor frecuencia de crisis epilépticas (del 2.8% en la cohorte DIAN) **(Tang et al. 2016)**. El 3.6% de los portadores de la mutación, debutaron con crisis epilépticas como síntoma inicial de EA y se calculó una incidencia de 6.3% en el grupo de portadores. En el análisis encontraron que la

presencia de crisis convulsivas en un paciente con historia familiar de EA, tiene un VPP (valor predictivo positivo) del 80% para la presencia de una mutación patogénica en alguno de los genes principales (**Vöglein et al. 2019**).

- Diferencia en los patrones de atrofia en estudios de neuroimagen: en contraste con los hallazgos típicos de la EA esporádica, los pacientes con EAIT presentan un mayor nivel de atrofia a nivel de la corteza parieto-temporal con preservación relativa a nivel mesial temporal (**Méndez 2017**). Por otro lado, los portadores de variantes patogénicas en el gen *APP* tienen un mayor grado de atrofia hipocampal (asociada a síntomas mnésicos), mientras que los de *PSEN1* presentan mayor afectación cortical y de la sustancia blanca (asociada a los síntomas atípicos y motores) (**Ryan et al. 2016, tabla**)
- Diferencias en los patrones histopatológicos de distribución de las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares: hay mayor involucro neocortical, particularmente parietal y occipito-parietal, así como hacia el frontal, con relativa preservación hipocampal. Se observa una mayor significancia clínico-patológica de las alteraciones a nivel de la proteína Tau, que de las placas de BA. La EAIT se asocia a mayor involucro de la sustancia blanca y las cortezas de asociación (**Méndez et al. 2017**).
- Problemas psicosociales asociados a la edad temprana (**Méndez et al. 2017**):
- Pérdida inesperada y repentina de la independencia.
- Preservación relativa de la conciencia de enfermedad, por lo que se asocia a mayores tasas de ansiedad y depresión.

## **2.6 Estrategias de tratamiento**

Los tratamientos aprobados para las formas de inicio temprano y tardío de las demencias neurodegenerativas es el mismo, incluye inhibidores de acetilcolinesterasa y antagonistas NMDA. Es importante considerar la importante tasa de depresión asociada a estas formas de demencia, para las que se recomienda el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Para los

síntomas psicóticos, se recomienda el uso de neurolépticos atípicos (**Kuruppu y Mathews 2013**).

Las estrategias no farmacológicas son igualmente importantes, y deben enfocarse a la problemática específica de los pacientes. La modificación del ambiente y las terapias ocupacionales, así como del lenguaje, pueden ser necesarias.

Se recomienda a los pacientes participar en grupos de soporte. El consejo legal, y la promoción de la elaboración de poderes y testamento, debe realizarse en etapas tempranas de la enfermedad. Para los estadios tardíos, puede ser necesario el apoyo de cuidadores en casa o institucionalización en residencias adecuadas para cuidados en demencias avanzadas (**Kuruppu y Mathews 2013**).

El desarrollo e implementación de tratamientos efectivos y terapias modificadoras de la enfermedad, ha enfrentado importantes dificultades asociadas a la fisiopatogenia multifactorial de la enfermedad, así como por la extensión del daño neuronal al momento del diagnóstico clínico. Los fármacos en estudio, tienen como intención principal retrasar o prevenir la progresión en estadios pre-clínicos de la enfermedad (**Martins et al. 2018**).

## **2.7 Biomarcadores**

En 2010, **Jack et al**; describieron la posibilidad de evaluar el proceso fisiopatológico de la EA a través de la modificación dinámica de varios biomarcadores<sup>2</sup>. Múltiples estudios prospectivos, enfocados primordialmente en pacientes de alto riesgo (familias con portadores y no portadores de variantes autosómicas dominantes), entre los que destaca la iniciativa multicéntrica DIAN (2008) dirigida por el Dr. John Morris y la iniciativa ADNI (2004), han permitido el establecimiento de la probable cadena de eventos que derivan en la enfermedad de Alzheimer, desde 25 años

---

<sup>2</sup> Los biomarcadores son indicadores de un proceso biológico, patológico o de respuesta a tratamiento que puede medirse, es reproducible y refleja una característica relevante de la enfermedad (***Biomarkers Definition Working G***). Incluyen diferentes estudios paraclínicos que contribuyen a la integración del diagnóstico, y se han utilizado con éxito en el abordaje de diferentes demencias.

previos a su presentación clínica (**Morris et al. 2012; Yau et al. 2015; Veitch et al. 2019**).

### **2.7.1 Evaluación de líquido cefalorraquídeo (LCR):**

Los marcadores usuales de LCR, tales como la celularidad, glucosa, proteínas y células, permiten la exclusión de malignidad o infección cuando estas etiologías se encuentran dentro de los diagnósticos diferenciales. La determinación de proteínas 14.3.3 o S100 puede contribuir a la caracterización de las presentaciones rápidamente progresivas para descartar la enfermedad priónica.

La disminución de los niveles de A $\beta$ 42, asociada a la elevación sostenida de la concentración de tau y 181-fosfo-tau (p-tau), en comparación con controles sanos, permite realizar el diagnóstico de EA con una sensibilidad y especificidad de 92 - 100% y 89 - 91 %, respectivamente (**Martins et al. 2018, Kahn et al. 2018**). Dichos marcadores son indicadores del proceso patológico, así: la alteración de la ratio BA: 41-42 (< 51.2) refleja la formación de placas (amiloidosis), el incremento de la proteína tau (rango 106-375pg/ml) representa la neurodegeneración y la cantidad de p-tau (> 237.2 pg/ml) correlaciona con la cantidad de neurofibrillas (**Formichi, P. et al. 2006**)

Se continúan estudiando otros biomarcadores, entre los que destacan la neurogranina, autotaxina, esfingomielina, carnitina, entre otros (**Veitch et al. 2019**)

### **2.7.2 Biomarcadores en sangre:**

Actualmente, existen múltiples paneles para el diagnóstico serológico de EA, útiles en la determinación de riesgo de depósito de amiloide y predicción del deterioro cognitivo. Sin embargo, no hay un consenso sobre la combinación de parámetros a evaluar entre los diferentes estudios, y han mostrado inconsistencias en relación con la fortaleza de su utilidad más allá de las poblaciones estudiadas (**Martins et al. 2018**). Por lo que aún no son recomendados para la práctica clínica.



Entre los biomarcadores más aceptados, se encuentran: A $\beta$ 42/A $\beta$ 40, cortisol, APOE, Ca, Zn, IL 10, 12 y 13, APOB, IFN $\gamma$ , eotaxina 3, leptina, péptido YY, HDL, fosfolípidos, PCR, homocisteína, ácido fólico, vitamina B12, entre otros.

En 2007, la iniciativa AIBL (Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle study) evaluó la utilidad de un panel de 18 proteínas cuantificadas en suero (cortisol, polipéptido pancreático, IGFR-2 (Insulin grow factor 2), B2-microglobulina, VCAM-1 (Vascular cell adhesion protein 1), ACE (angiotensin-converting enzyme), metaloproteína 2, CD40, MIP1alfa (Macrophage inflammatory protein 1 Alfa), superóxido-dismutasa, homocisteína; y la disminución de: APOE, EGFR (epidermal growth factor), hemoglobina, calcio, zinc, IL17 (Interleukin 17), y albúmina) que permiten realizar el diagnóstico de EA con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 85% (Ray et al. 2007, **Martins et al. 2017**). Sin embargo, en estudios posteriores se documentó que solo EGF, PDGF-BB y la citosina inflamatoria MIP-1alfa tenían una asociación con la EA. Estos paneles continúan en estudio. Se ha resaltado la importancia de evaluar la presencia del alelo *APOE*  $\epsilon$ 4 ( *genotipos*  $\epsilon$ 3 / $\epsilon$ 4 y  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4), para incrementar la significancia clínica de los diferentes resultados (**Martins et al. 2017**)

Otros marcadores continúan en evaluación, entre los que destaca la cuantificación de auto-anticuerpos

### **2.7.3 Estudios de imagen estructural:**

Los estudios de imagen estructural, como la resonancia magnética (RM) o la tomografía computarizada (TC), son parte fundamental del abordaje diagnóstico de las demencias (**Harper et al. 2014**), ya que permiten identificar cambios estructurales distintivos entre patologías, así como la posibilidad de excluir otras causas que pudieran explicar el espectro de síntomas clínicos como los tumores cerebrales, encefalitis crónica, hidrocefalia normotensa, entre otros. Se reconoce que los patrones de atrofia pueden contribuir a la determinación de la severidad de los distintos tipos de demencias.

La RM es el método de imagen de elección en el abordaje de estos pacientes. Los cambios en la intensidad de la señal, así como los datos de atrofia cerebral se deben revisar de manera sistemática en todo paciente con sospecha de una enfermedad neurodegenerativa. Estos cambios se pueden evaluar por escalas visuales y análisis volumétricos con mapas morfológicos y del grosor cortical.

Se han descrito diversos patrones topográficos de atrofia cortical en los diferentes tipos de demencias. La atrofia global es un hallazgo común y poco específico, propio del envejecimiento, y no necesariamente se asocia a la presencia de enfermedad neurodegenerativa. Por otro lado, los estudios que parecieran ser normales tampoco descartan la presencia de estos procesos a nivel microscópico. Se recomienda un seguimiento a 6-12 meses del estudio basal y la complementación del abordaje con otros métodos de estudio. Las hiperintensidades en las imágenes ponderadas en T2 y FLAIR pueden significar alteraciones vasculares, inflamatorias, metabólicas, tóxicas o infecciosas que también pueden contribuir al déficit cognitivo del paciente, y que pueden ser evaluadas en cuanto a su extensión, a partir de las escalas de cambios en la sustancia blanca, como la de Fazekas.

Las numerosas secuencias de resonancia magnética permiten evaluar algunos de los mecanismos fisiopatológicos de la EA (**Khan 2018**):

1. Secuencias estructurales y volumétricas: Permiten determinar los patrones de atrofia; de los hipocampos y de la región parieto-temporal.
2. Secuencias funcionales: La determinación del flujo sanguíneo, a través de las fluctuaciones de señal de la oxihemoglobina y deoxihemoglobina (secuencias BOLD), permiten evaluar la reducción funcional de las conexiones sinápticas.
3. Secuencias de difusión: El incremento en la difusión de las moléculas de agua y una fracción baja de anisotropía, permiten detectar las alteraciones funcionales en regiones específicas (conexiones en la sustancia blanca).

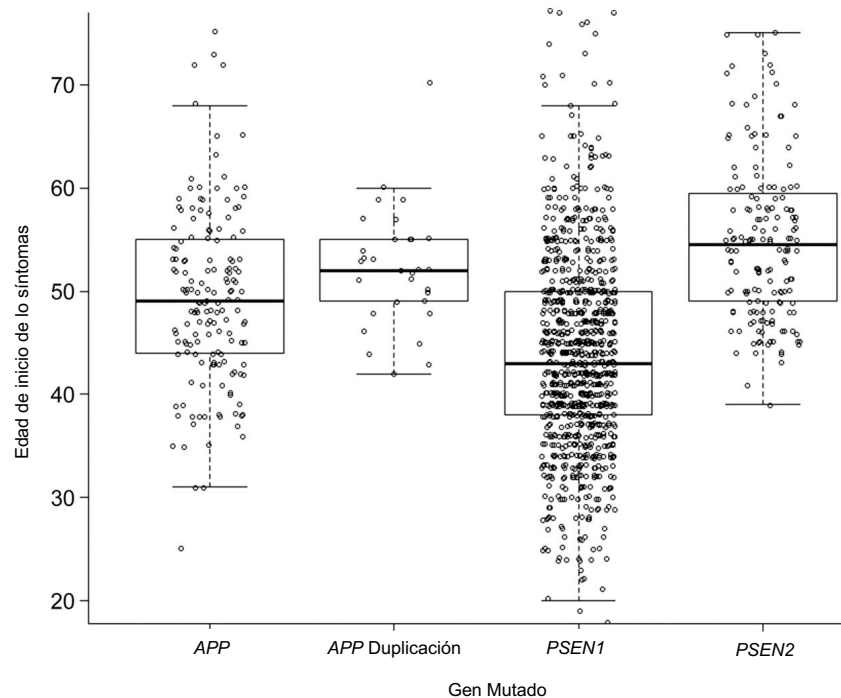
#### **2.7.4 Estudios de imagen molecular:**

Los signos y síntomas de las enfermedades neurodegenerativas son manifestaciones de disfunción y muerte neuronal. Las imágenes con F18- FDG PET/CT permiten identificar la presencia de procesos neurodegenerativos, así como el involucro de las diversas estructuras y redes neuronales; con lo que se han logrado caracterizar patrones particulares para los distintos mecanismos patológicos involucrados en los diferentes tipos de demencias (**Shivamurthy et al. 2015**). De forma clásica, en el EA se describe un patrón de hipometabolismo tèmoro-parietal y del cíngulo posterior con progresión rostral, que permite diferenciarla de otras patologías, más anteriores como la demencia frontotemporal.

Los trazadores de B-amiloide, como el 11C-componente B de Pittsburgh, permiten la detección de depósitos de amiloide, que ocurren previamente a los cambios por atrofia cerebral; por lo que permiten detectar la primera fase de inicio del EA aún en estadios preclínicos; así como realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías. Los trazadores Tau identifican los depósitos regionales de Tau y por lo tanto contribuyen al reconocimiento de la neurodegeneración secundaria a esta proteína (**Khan 2018**).

#### **2.7.5 Estudios de neurogenética**

Los nuevos algoritmos diagnósticos no se limitan a la evaluación de las características clínicas y el desempeño de los pacientes en las pruebas neuropsicológicas, sino que incluyen estudios de neurogenética basados en la evaluación de variantes genéticas presentes en el DNA del paciente. Los avances en los estudios neurogenéticos de la EA se han traducido en una mejor comprensión de los eventos fisiopatogénicos asociados a la enfermedad, han transformado la capacidad de hacer diagnósticos precisos y ha permitido una mejor comprensión de las diferentes variantes fenotípicas de una misma enfermedad. Por ejemplo, se ha establecido que la velocidad de progresión de la enfermedad y la edad de inicio de los síntomas varían según el gen afectado. En la **Figura 5**, se observa que mutaciones en **PSEN1** se asocian a una edad de inicio más temprana (**Ryman et al. 2014**).



**Figura 5:** En esta gráfica de cajas-bigotes, se observa la edad de inicio de EA por grupo de individuos afectados por una mutación autosómica dominante en relación con el gen mutado. *PSEN1* presenta las edades de inicio más tempranas ( $p > 0.0001$ ), mientras que *PSEN2* se presenta en edades más tardías (Tomado y traducido de **Ryman et al. 2014**).

### 3. BASES GENÉTICAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los patrones genéticos de la enfermedad de Alzheimer son complejos y heterogéneos. La gran mayoría de los casos, considerados "esporádicos", no tienen un patrón aparente de recurrencia familiar; mientras que los casos de inicio temprano pueden presentar agregación familiar o un patrón de herencia autosómico dominante (**Guerreiro et al. 2012**).

EA con patrón de herencia AD

La primera predicción de un gen relacionado con la EA en el cromosoma 21 data de 1984 cuando Glenner y Wong informaron sobre la secuencia de aminoácidos del componente principal del  $\beta$ -amiloide, un péptido de 4 kiloDalton que denominaron "proteína  $\beta$  amiloide" ( $\beta A$ ), basado en un análisis de amiloide cerebrovascular

derivado de pacientes con Trisomía 21 y amiloidosis cerebral (**Glennner y Wong, 1984**). Este primer abordaje marcó la pauta para proponer como mecanismo patológico de la EA a la "hipótesis amiloide" que alude a la acumulación de  $\beta A$ , determinada por un desequilibrio entre su generación versus eliminación en el cerebro, lo cual se constituye como el principal impulsor de la patogénesis relacionada con la EA, incluida la formación de ovillos neurofibrilares, pérdida de sinapsis y muerte neuronal.

La secuencia de  $A\beta$  publicada por (Glennner y Wong, 1984), junto con una encontrada posteriormente en el  $\beta$ -amiloide aislado de placas seniles (Masters et al., 1985), fue posteriormente empleada por cuatro grupos diferentes en 1986 para aislar el gen que codifica el  $\beta$ -proteína precursora amiloide.

Tal como predijo **Glennner y Wong, 1984**, el gen APP se mapeó en el cromosoma 21 y simultáneamente con la clonación de APP, se informó el enlace genético de la EA con el cromosoma 21 para cuatro grandes pedigrees de la enfermedad de Alzheimer familiar de inicio temprano (**St George-Hyslop et al., 1987**). Llamativamente estas familias resultaron negativas para mutaciones en el gen APP, sin embargo estaban estrechamente ligadas a un locus diferente en el cromosoma 14. Pese a estos resultados, la búsqueda de un vínculo genético de la EA con el cromosoma 21 continuó avanzando y tres años después (**Frangione et al., Levy et al., 1990**), informaron que la secuenciación de los exones 16 y 17 de APP, que codifican el dominio  $A\beta$ , reveló la primera mutación patogénica en APP, que se relacionó con hemorragia cerebral hereditaria y amiloidosis en un neerlandés (**Van Broeckhoven et al., 1990**). La secuenciación posterior de estos mismos dos exones de APP (que codifican la porción  $\beta A$  de la molécula) en familias con EAF que estaban verdaderamente ligadas al cromosoma 21 condujo al descubrimiento de la primera mutación causal de EAF (**Goate et al., 1991**). En los años siguientes se encontraron mutaciones adicionales en APP, sin embargo no pasó demasiado tiempo para que se hiciera evidente que las mutaciones de APP representaban solo

una fracción minúscula de todos los casos de EAF y los esfuerzos se dirigieron a identificar otros genes relacionados con dicho fenotipo.

En 1995, se informó que la presenilina 1 y 2 (PSEN1; PSEN2) eran los nuevos genes relacionados con EAF y se encontraban en los cromosomas 14 y 1, respectivamente (Levy-Lahad et al., 1995; Rogaeve et al., 1995; Sherrington et al., 1995). Las presenilinas son proteínas de forma serpentinosas con ocho dominios transmembrana y grandes bucles citoplasmáticos hidrófilos que sufren una escisión endoproteolítica regulada para producir fragmentos N- y C-terminales (Thinakaran et al., 1997), por lo que al codificar los componentes de la enzima  $\gamma$ -secretasa (encargada del último paso de eliminación de los productos  $A\beta$ ), están estrechamente ligadas a la generación de grandes fragmentos de Beta Amiloide, acumulación y alteración en el aclaramiento de estos. (Hsu et al. 2018)

### 3.1 Características de los genes principales

**APP:** El gen *APP* se localiza en el cromosoma 21q21 (OMIM 104,760), está conformado por 18 exones y codifica para el tipo 1 de una glicoproteína integral de membrana expresada de manera ubicua en múltiples células. Su transcripción produce tres isoformas principales: APP695, APP751 y APP770, expresadas en neuronas y astrocitos. Las isoformas pueden ser divididas en 2 grupos basados en la presencia o ausencia del dominio KPI (kunitz-type serine protease inhibitor), codificado en el exón 7. Este tiene una función de autorregulación, modulando la escisión de APP a través del control de los eventos proteolíticos cercanos a la membrana celular. Las células neuronales expresan predominantemente isoformas a las que les falta el dominio KPI, sin embargo, todas las isoformas de APP son precursoras de la proteína  $\beta$  - amiloide (Sinha et al. 1999).

Su proteólisis, llevada a cabo por  $\alpha$  y  $\gamma$  - proteasas, puede derivar en fragmentos no patogénicos (fragmentos  $A\beta$ , sAPP $\beta$  y  $\alpha$ -C-terminal) o en la vía amiloidogénica (dominio  $A\beta$ : fragmentos sAPP $\alpha$  y  $\beta$ -C-terminal) (Karch et al. 2014). La regulación de estas vías depende de la dieta, el estado hormonal y las variantes genéticas

entre otros factores. Las principales secretasas implicadas en la escisión proteolítica de APP son: la  $\alpha$ -secretasa (de las cuales las metaloproteasas ADAM17 / TACE y ADAM-10 son probables candidatos),  $\beta$ -APP o enzima de escisión (BACE1, formalmente conocida como  $\beta$ - secretasa), y la  $\gamma$ -secretasa (**Verdile et al. 2000**).

Las variantes dominantes de *APP*, para las que se han descrito 115 variantes, corresponden al 14-16% de los casos de EAIT; y se han descrito dos variantes recesivas (A673V y E693Q). Se conocen variantes de pérdida de sentido y alteraciones en el número de copias. Estas producen alteraciones transcripcionales primordialmente en la región cluster adyacente al dominio  $\beta$ A; y se han asociado a diferentes fenotipos neurológicos y neurovasculares de enfermedad (**Alonso-Vilatela et al. 2012, Karch et al. 2014, Lainoselée et al. 2018**). Entre estas, cabe destacar el fenotipo "Dutch", originado por la mutación de base única en el codón 693 (E693Q), que deriva en un intercambio ácido glutámico-glutamina, condicionando mayor depósito de amiloide en la vasculatura cerebral que en el neuropilo, lo que finalmente se manifiesta como hemorragias cerebrales y amiloidosis (**Lopera et al. 1997**).

***PSEN1* y *PSEN2***: El gen *PSEN1* se localiza en el cromosoma 14q24.3 (OMIM 104,311), y su homólogo *PSEN2*, en el cromosoma 1q31-q42 (OMIM 600,759). Ambos son estructuralmente similares, se encuentran constituidos por 10 exones y codifican para dos proteínas integrales de membrana que contienen 9 dominios transmembranales con un loop intracelular (67% de homología, 467 y 448 aminoácidos respectivamente); con alta expresión neuronal. *PSEN1* y *PSEN2* son componentes críticos del complejo  $\gamma$ -secretasa, encargado de la escisión de la APP en fragmentos  $A\beta$ . Se encuentran primordialmente en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, donde juegan un papel importante en el procesamiento de proteínas (**Karch et al. 2014**).

Las variantes patogénicas de *PSEN1*, para las que se han descrito >300 variantes patogénicas (**<http://www.alzforum.org/mutations>**), corresponden al 80% de los casos de EAIT; mientras que, para *PSEN2*, se han identificado 19 variantes

patogénicas, correspondientes al 5% de los casos. Estas variantes, se localizan primordialmente en los dominios transmembranales (exones 5-8), e incrementan la amiloidogénesis a través de 3 mecanismos: 1) inhibiendo la proteólisis de APP, 2) favoreciendo la generación de A $\beta$  péptidos largos y 3) favoreciendo el corte de APP en las posiciones 49-50 y 51-50 (**Alonso-Vilatela et al. 2012, Karch et al. 2014, Lainoselée et al. 2018**).

Las variantes patogénicas de estos genes se han asociado con distintos fenotipos clínicos de la enfermedad, que debutan en edad temprana (30-50 años). Manifestaciones clínicas diversas, entre las que destacan la edad temprana, el mioclonus y las crisis convulsivas se han identificado en familias con variantes en *PSEN1* y *PSEN2*. Son ejemplo de ella la mutación, E280A de *PSEN1* identificada en la región de Antioquía, Colombia (**Lopera et al. 1997**).

### **3.2 Estudios genéticos en la EA**

La caracterización de la frecuencia y diversidad de variantes patogénicas de *APP*, *PSEN1* y *2*, así como la correlación con los distintos fenotipos clínicos, han contribuido a una mejor comprensión de la enfermedad y su manejo. Las variantes conocidas sólo explican el 33% de la variabilidad fenotípica, lo que sugiere que deben existir otros genes asociados al desarrollo de EA. De ahí que resulta fundamental continuar la búsqueda de nuevas variantes de estos mismos genes, así como identificar otros genes cuyas variantes sean causales o modificadores del fenotipo clínico, que permitan ampliar el conocimiento de esta compleja enfermedad.

En este sentido se han realizado numerosos estudios para conocer las características genotípicas de la enfermedad de Alzheimer en ciertas regiones de Europa, Oceanía, América - Colombia, EEUU, México. La trascendencia de estos trabajos, se basa en los siguientes postulados.

1. Las variaciones inter-individuales en el desarrollo de la enfermedad pueden derivarse, entre otros factores, de la mutación específica del paciente/familia.



2. La determinación de los diversos genotipos puede contribuir a entender y determinar el riesgo individual en estadios preclínicos, y con ello favorecer el consejo genético y la inclusión de los pacientes en estudios preventivos para portadores presintomáticos (**Martins et al. 2018**).
3. Los pacientes con EAIT, aún sin antecedentes familiares de importancia (tipo esporádico), pueden presentar estas mismas variantes "de novo"; lo que puede implicar la necesidad de realizar tamizaje genético en los familiares en riesgo acompañado del asesoramiento genético pertinente (**Yau et al. 2015**).
4. Los modelos de curso de la enfermedad, como el de **Jack et al. 2010**, pueden perfeccionarse e individualizarse a través de la evaluación específica de la variante genética, considerando modelos de trayectoria derivados del estudio genético del individuo, el grupo familiar y de otros pacientes con el mismo genotipo (edad de inicio, agresividad de la mutación, fenotipo clínico) (**Yau et al. 2015**).
5. La evidencia genética puede contribuir a la identificación de factores adicionales de riesgo o protección, que permitan el desarrollo de tratamientos neuroprotectores o modificadores de la enfermedad.

La investigación sobre la detección de variantes genéticas se ha incrementado en los últimos años, realizando estudios de exoma o genoma completos<sup>3</sup>; lo que ha permitido el desarrollo de diversos bancos de datos, y entre ellos de las variantes causales en los genes *PSEN1*, *PSEN2*, *APP*, que condicionan alteraciones en la cadena de aminoácidos con consecuencias funcionales en el metabolismo de **βA** (**Lainoselée et al. 2018**). La identificación y la interpretación funcional de variantes

---

<sup>3</sup> Los métodos de estudio genético para la EA incluyen análisis de linaje de marcadores genéticos (Microsatélites o STR - short tandem repeats, "secuenciación de genoma completo" (WES) con énfasis en los genes causales, estudios de asociación de genoma extendido (GWAS) para la identificación de poliformismos en nucleótidos únicos (SNPs) y la "secuenciación de nueva generación" (NGS) para un panel genético seleccionado (**Nicolas et.al, 2016, Chao et.al. 2017, Naj et.al. 2016**).

raras continúa siendo un reto, y se han propuesto múltiples guías para la selección de genes/variantes candidatos (Lainoselée et al. 2018).

Entre las guías que cuentan con más aceptación se encuentra la propuesta por Guerreiro y cols (Guerreiro et al. 2010), que propone un algoritmo para la clasificación de los nuevos hallazgos de acuerdo a su impacto en: 1) *No patogénica*; 2) *Posiblemente patogénica*; 3) *Probablemente patogénica*; 4) *Patogénica*; con base en los siguientes principios:

1. **Segregación intrafamiliar:** La segregación de la mutación en  $\geq 3$  casos en una familia deberá considerarse *patogénica*, y con 2 casos, como *probablemente patogénica*.
2. **Recurrencia de la mutación en casos independientes y asociación en estudios de casos y controles:** La presencia de la mutación en  $\geq 3$  casos independientes, y que no se haya descrito en ningún control ( $\geq 100$ ), debe considerarse *probablemente patogénica*. Si se ha encontrado en  $< 3$  casos, sugiere que sea *posiblemente patogénica*.
3. **Pruebas funcionales cuando se encuentren disponibles (residuos y niveles A $\beta$ ):** La identificación de nuevas variantes y la evaluación de su impacto patogénico debe considerar la trascendencia transcripcional de la mutación, en relación con su conservación en la proteína final (PSEN1 y PSEN2), su localización (principalmente en dominios funcionales) y su traducción clínica (incremento en la proporción A $\beta$ 42/A $\beta$ 40).

La identificación de variantes en una frecuencia mayor al 5% en individuos sanos apoya el carácter no patogénico de la variante

### 3.3 Estudios GWAS en el abordaje de las demencias

Los estudios GWASs (genome-wide association study), han permitido la identificación de polimorfismos en alrededor de 20 genes, que se han asociado con un incremento en el riesgo de la EA a través de diferentes mecanismos causales

(respuesta inmunológica vía el complemento, la endocitosis de vesículas, neuroinflamación, patología vascular, el metabolismo lipídico, Tau, etc.) (**Karch et al. 2014**). Entre ellos los más significativos son *CLU*, *ABCA7*, *CR1*, *PICALM*, *SORL1*, y *BIN1*. Sin embargo, es importante resaltar que los hallazgos de variantes en loci por la técnica GWAS confiere un incremento muy pequeño en el riesgo individual (de sólo ~0.10-0.15 de presentar EA para los portadores sobre los no portadores (ORs menores a 1.2) (**Bertram et al. 2010; Guerreiro et al. 2012, Marei et al. 2015**).

En la **Tabla 1**, se muestran mecanismos fisiopatogénicos que se asocian a polimorfismos identificados por GWAS para la EA.

<b>Tabla 1. Mecanismos potenciales que vinculan los hallazgos de estudios GWAS con la patogénesis de la EA</b>									
<b>Mecanismo</b>	<b>APOE</b>	<b>ATXN1</b>	<b>BIN1</b>	<b>CD33</b>	<b>CLU</b>	<b>CR1</b>	<b>GAB2</b>	<b>PCDH11X</b>	<b>PICALM</b>
<b>Producción de β-A</b>		Zhang et al. 2010	Wgge et al. 1997, Pant et al. 2009				Nizzari et al. 2007	Haas et al. 2005	Tebar et al. 1999
<b>Agregación de β-A</b>	Kim et al. 2009, Moir et al. 1999				DeMattos et al. 2002, Thambisetty et al. 2010				
<b>Aclareamiento de β-A</b>	Kim et al. 2009, Holtzman et al. 1999		Wgge et al. 1997, Pant et al. 2009		Zlokovic et al. 1996, DeMattos et al. 2002	Wyss-Coray et al. 2002, Robers et al. 2006			Tebar et al. 1999, Balg et al. 2010
<b>Fosforilación tau</b>							Reiman et al. 2007		
<b>Transmisión sináptica</b>								Sensaki et al. 1999, Blanco et al. 2000	Yao et al. 2005, Harel et al. 2008
<b>Inflamación</b>	Kim et al. 2009			Crocker et al. 2007, von Gunten and Simon 2006	Xie et al. 2005	Wyss-Coray et al. 2002, Khera and Das 2009			
<b>Eventos cerebrovasculares</b>	Kim et al. 2009								

**Tabla 1.** Resumen esquemático del posible impacto funcional de los hallazgos de GWAS y su posible participación, informada o sugerida, en una serie de vías patogénicas relevantes para la EA. En esta tabla sólo se incluyen el mapeo de señales a genes conocidos y se informa que muestran una asociación significativa con EA en al menos un estudio. Las referencias enumeradas en las celdas que se cruzan apuntan a una selección de publicaciones primarias y de revisión sobre los mecanismos propuestos (sólo se seleccionan 1–2 publicaciones representativas, por ejemplo).

Es necesario tener en cuenta que algunos mecanismos (p. Ej., degradación de Ab; agregación t) actualmente no se han relacionado con ninguno de los loci de GWAS propuestos; por el contrario, no se han publicado hasta la fecha hipótesis o datos con respecto al impacto potencial de EXOC3L2 o MTHFD1L sobre la patogénesis de AD, razón por la cual no se enumeran en esta tabla (Tomado y traducido de **Bertram et al. 2010**)

Así mismo, las evidencias y nuevos descubrimientos de los estudios neurogenéticos han contribuido al desarrollo y evaluación de los tratamientos modificadores de la enfermedad (tanto para algunos que ya están en uso como para los que aún están en investigación).

En el meta-análisis realizado por **Kwok et al. 2017 (Tabla 2)**, se muestra una clasificación de las terapias y su blanco genético; enfatizando la importancia de dirigir los esfuerzos de investigación para los genes con mayor asociación clínica.

**Tabla 2.** Clasificación de las terapias farmacológicas y su blanco genético (*Tomado y traducido de Kwok et al. 2017*).

Tipo	Fármaco	Blanco Genético	Gen Valor-p	Clase		
Fármacos aprobados	Donepezilo	ACHE	0.65	Inhibidor de Acetilcolinesterasa		
		HTR2A	0.03			
	Rivastigmina	ACHE	0.65	Inhibidor de Acetilcolinesterasa		
		BCHE	0.73			
	Galantamina	ACHE	0.65	Inhibidor de Acetilcolinesterasa		
		CHRNA1-A8;A10	0.22			
		CHRNA1-B4	0.77			
		CHRND	0.89			
		CHRNA7	0.0003			
		CHRNA7	0.58			
		BCHE	0.73			
	Memantina	CHRNA7	0.72	Antagonista del receptor N-Metil-D-Aspartato		
		CYP2E1	0.94			
		DRD2	0.23			
GRIN1		0.97				
GRIN2A/2B		0.50				
GRIN3A		0.85				
HTR3A		0.24				
Fármacos en investigación	Aducanumab	Nil	-	Anti-amiloide		
		AS1C1	0.28	Anti-amiloide		
	ALZT-OP1 a/b	BCL2	0.56	Anti-inflamatorio		
		CFTR	0.98			
		FABP2	0.99			
		KCNMA1	0.59			
		STOOP	0.22			
		SLC15A1/A8	0.40			
		PLAT	0.57			
		PPARA	0.97			
		PPARG	0.98			
		PTGS1/2	0.43			
		THBD	0.44			
		Azeltaron	AGER		0.13	Anti-amiloide
						Anti-inflamatorio
		CNP520	Nil		-	Anti-Amiloide
	Crenezumab	Nil	-	Anti-Amiloide		
	Elenbecestat	Nil	-	Anti-Amiloide		
	Gantenerumab	Nil	-	Anti-Amiloide		
	JNJ-54861911	Nil	-	Anti-Amiloide		
	Pioglitazona	INS	0.97	Sensibilizador de Insulina		
		PPARA	0.97	Anti-inflamatorio		
		PPARD	0.50			
		PPARG	0.72			
		TRPM3	0.27			
		MAOB	--			
		Nil	-			
	Inteperidina	Nil	-		Otros Neurotransmisores (Antag. selectivo de los recept. de serotonina 5HT-6)	
	Solanezumab	Nil	-	Anti-Amiloide		
	TRx0237	Nil	-	Anti-Tau		
	Verubecestat	BACE1	-	Anti-Amiloide		
	Guanfacina	ADRA2A-2C	0.16	Otros Neurotransmisores (Fármacos para TDAH)		
		CYP3A5	0.38			
		HCV1/4	0.62			
		INSR	0.83			
	Insulina (Humilin®RU-10)	IGF1R	0.78	Insulina Intranasal		
		RB1	0.26			
		CTSD	0.11			
		IDE	0.45			
		PCSK1/2	0.41			
		CPE	0.09			
		NOV	0.30			
		LRP2	0.40			
		IGFBP7	0.70			
		SYTL4	--			
		Nil	-			
Nil		-				
Lanabecestat		PPARA	0.97		Otros (Síntesis de ac. grasos no saturados)	
	PPARG	0.72				
	RXRα	0.25				
	RXRβ	0.86				
	RXRγ	0.13				
	SREBF1	0.58				
	Nil	-				
Tricaprilina	Nil	-	Otros (Triacilgliceroles)			
	GSK3B	0.98	Otros (Compuestos de metales alcalinos)			
	IMPA1/2	0.04				
Carbonato de Litio	GRIA3	--				

**Tabla 2. Continúa.** Clasificación de las terapias farmacológicas y su blanco genético (*modificado de Kwok et al. 2017*).

Tipo	Fármaco	Blanco genético	Gen Valor-p	Clase
	Resveratrol	NQO2	0.97	Anti-inflamatorio
		CSNK2A1	0.29	
		PTGS1/2	0.43	
		ALOX5/15	0.06	
		AHR	0.75	
		PI4K2B	0.99	
		ITGA5	0.44	
		ITGB3	0.51	
		APP	0.08	
		ESR1	0.13	
		MTNR1A/1B	0.20	
		CLEC14A	0.93	
		NR1I2/3	0.16	
		SLC2A1	0.77	
		SNCA	0.91	
		CBR1	0.67	
		PPARA	0.97	
		PPARG	0.72	
		ACT1	0.26	
		KHSRP	0.64	
		YARS	0.91	
		APOA1	0.27	
		BACE1	0.25	
		SCN5A	0.82	
		SIRT1	0.71	
		TXNRD1/D2	0.75	
		XDH	0.56	
		MAOA	--	
	Acetil-L. Carnitina	Nil	-	Otros
	Antag. del receptor de Angiotensina II	AGTR1	0.97	Anti-hipertensivos
	Bloqueador de los canales de calcio	CACNA1B/1C	0.83	
		CACNA1D/1S	0.03	
		CACNA2D1/D3	0.98	
		CACNB1/B2	0.05	
		CA1	0.35	
		SMPD1	0.96	
	Alfoscerato de Colina	GM2A	0.63	Otros (Glicerofosfolinas)
	<i>Ginkgo biloba</i>	SLC6A2	0.06	Otros (Posible mejoría del flujo sanguíneo)
		PLA2G2A	0.90	
		GLRA1	0.57	
		GABRA1	0.45	
		GABRB2	0.81	
		GABRG2	0.96	
	Succinato de Octohidroaminoacridina	Nil	-	Inhibidor de Acetilcolinesterasa

### 3.4 Riesgo genético y asesoría genética

La identificación de una variante patogénica, asociada a herencia autosómica dominante, en *APP*, *PSEN1* y *PSEN2* permiten realizar el diagnóstico definitivo de EA. Se recomienda que la oportunidad y pertinencia de las pruebas genéticas sea discutida de manera individualizada con el paciente y su familia, en un proceso de asesoramiento genético, ya que hasta la fecha no existen medidas preventivas ni tratamientos modificadores de la enfermedad aprobados.

Cuando se ha identificado la presencia de una mutación autosómica dominante, el riesgo de la descendencia para ser portador de la variante patogénica es del 50%; independientemente del sexo y de si el familiar afectado presenta un fenotipo familiar o esporádico (**Lainoselée et al. 2018**).

En este contexto, la identificación precisa de la variante y el conocimiento de sus consecuencias clínicas, permite realizar:

1. Dar asesoramiento genético preciso.
2. Identificación de portadores pre sintomáticos en la familia.
3. Considerar opciones reproductivas.
4. Seleccionar candidatos para participar en ensayos clínicos de tratamientos preventivos.

### **3.5 Secuenciación del exoma**

Los estudios neurogenéticos pueden realizarse en muestras de tejido cerebral y en sangre. El estudio histopatológico de tejido cerebral *in vivo* resulta difícil tanto por consideraciones éticas como tecnológicas; por lo que frecuentemente es preferible analizar muestras periféricas tales como plasma, suero, leucocitos y plaquetas (**Nájera et al. 2017; Hayashi-Takagi et al. 2014**). Las técnicas de transcriptómica, que incluyen los microarreglos, siguen vigentes en la actualidad (tienen menor costo, y permiten analizar miles de genes), y han demostrado una notable utilidad en el estudio de la expresión genética en los pacientes y grupos familiares con demencia (**Tenessen et al. 2012**).

Las técnicas de secuenciación de nueva generación incluyen la *secuenciación del exoma*, que permite la captura y secuenciación de las regiones codificantes del genoma humano. Las variantes en estas zonas son responsables del 85% de las enfermedades genéticas conocidas, por lo que esta técnica constituye una potente herramienta de incuestionable utilidad en el escenario clínico.

Se evalúan alrededor de 4500 genes incluidos en el catálogo OMIM (**Online Mendelian Inheritance in Man**), asociados a fenotipos clínicamente relevantes; permitiendo en un solo experimento analizar numerosos genes o el exoma completo. La cobertura de esta metodología se basa en la profundidad de análisis,

pudiendo ser de 50-500x (dependiendo el número de veces en que se realiza la lectura de una secuencia). La generación de librerías y el enriquecimiento con diversos sistemas de análisis (Trimmomatic, BWA-mem y GATK), permite la realización de lecturas de gran calidad y precisión, teniendo como ventaja la posibilidad de analizar variantes genéticas puntuales (incluso polimorfismos de un solo nucleótido), analizar la relación de variantes patogénicas con distintos fenotipos de interés e incluso predecir el efecto funcional de nuevas variantes a través de sofisticados algoritmos matemáticos (**Bolger et al. 2014**).

Aunque la secuenciación del exoma suele considerarse un procedimiento de investigación relativamente costoso, su aplicación en determinadas enfermedades resulta ser una estrategia costo-eficiente. En este sentido, consideramos que puede ser un pilar del abordaje de la Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, debido a la importancia de la confirmación molecular en términos del diagnóstico final, el pronóstico y la asesoría genética apropiada; y esperamos que en un futuro cercano, el tratamiento de los portadores.

### **3.5 Estudio de variantes genéticas de EA AD en México**

En el año 1997, Crook et al. Describieron una mutación nueva en población mexicana causante de EA en el gen PSEN1 (N135D), la cual resulta ser homóloga de la mutación N141I del gen PSEN2, también conocida con “Volga” debido a su descripción en familias alemanas. El fenotipo relacionado con N135D corresponde con el de EOAD con edad de inicio entre los 34 y 38 años y se sugiere que esta mutación forma parte y se extiende a la matriz de mutaciones  $\alpha$ -helicoidales en el dominio transmembrana 2 de las presenilinas y por lo tanto se considera que la interrupción de esta cara helicoidal forma parte del daño molecular que conduce al desarrollo de la enfermedad. Esta mutación se identificó en una familia mexicana donde 3 generaciones previas presentaron un cuadro clínico sugestivo de EAIT con síntomas adicionales como apraxia unilateral, alteraciones de la marcha y mioclonías. Sin embargo, debido a que los miembros de estas generaciones se encontraban finados, solo fue posible evaluar genéticamente a 3 de 8 hermanos de la cuarta generación y tras secuenciación directa del gen PSEN1 dos de estos,



resultaron portadores de la mutación N135D. Adicionalmente al caso índice se le realizó biopsia cerebral en la que se confirmó el diagnóstico a través de los hallazgos patológicos distintivos de la EA (en secciones con la tinción de Bielschowsky, se pudieron contar más de 30 placas neuríticas y docenas de ovillos neurofibrilares por campo de 10X) (**Crook et al. 1997**).

Por su parte en 1998, Ramirez-Dueñas et al. del departamento de fisiología, de la Universidad de Guadalajara, llevaron a cabo una búsqueda de mutaciones en los exones 6, 7, 9 y 12 del gen PSEN1 en cuatro familias mexicanas con EAIT en las que la edad promedio de inicio de los síntomas fue de 36-40 años. En una de estas familias se documentó la presencia de la mutación L171P en el exón 7 que corresponde a un cambio de Leucina por Prolina en el codón 171. La información referente al análisis genómico o al fenotipo clínico es escasa o inexistente. Sin embargo los autores concluyen que el análisis del pedigrée y los datos de la literatura sugieren fuertemente una relación etiopatogénica de la mutación con el fenotipo EAIT (**Ramirez-Dueñas et al. 1998**).

En el año 2006, **Yescas P. et al.** estudiaron a 12 individuos mexicanos no relacionados entre sí, con diagnóstico de EAIT-AD (edad media de inicio 40 años) y 85 familiares de primer grado. En los casos, se documentó una familia que mostraba un modelo de transmisión autosómico dominante en al menos tres generaciones. Se realizó la secuenciación del gen *PSEN1* por el método de Sanger y se identificó una mutación en el exón 12 (p. Ala431Glu) en 9 de 12 probandos y en 19 familiares asintomáticos. Dado que todas las familias portadoras de la mutación eran provenientes de la misma región en el estado de Jalisco, se infirió un posible efecto fundador y la variante fue nombrada coloquialmente “mutación Jalisco”. El efecto fundador se corroboró utilizando microsatélites, el estudio sugirió la presencia de un ancestro común en estas nueve familias (**Yescas P. et al. 2006**).

En el mismo año, **Murell et al**; identificaron la misma mutación en 20 casos, provenientes de 15 familias no relacionadas (Guadalajara, Chicago, California sur,

Arizona). En todas ellas existía un posible ancestro jalisciense, los autores concluyen que esta mutación pudiera ser una causa frecuente de EAIT-AD en individuos de origen mexicano.

La mutación Jalisco se asocia con EAIT (33-44 años). Los pacientes presentan, además del deterioro cognitivo primordialmente mnésico, depresión, cambios en la personalidad, síntomas motores (paraparesia espástica, mioclonus, rigidez), crisis convulsivas y afasia (Murell et al 2006).

También se ha estudiado la frecuencia de *APOEε4* en población mexicana. El programa "Te APOyo" de riesgo genético, llevado a cabo en el Instituto Nacional de Medicina Genómica, evaluó a 297 participantes mayores de 60 años, y 70 familiares de primer grado de sujetos con trastornos neurocognitivos mayores en diferentes centros de la CDMX, encontrando, acorde con la literatura internacional, que los participantes con genotipo homocigótico para *APOEε4* tienen aproximadamente 9 veces mayor riesgo y los heterocigotos 3-4 veces mayor riesgo de presentar EA (**Genis-Mendoza et al. 2018**).

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

- La prevalencia mundial de los trastornos neurocognitivos se ha incrementado en los últimos años. Se estima que para el año 2050 existirán cerca de 135 millones de personas con dicho trastorno (**Prince et al. 2013**), lo que implicará un mayor número de personas con pérdida de capacidad funcional y dependencia, con las subsecuentes consecuencias a nivel personal, familiar y social. Por su parte, el cuidado de los pacientes con demencia se relaciona con una alta frecuencia de desgaste físico, emocional y económico. Esto último, relacionado con la pérdida de años productivos y la importante carga de muertes prematuras entre los 40-65 años de edad (**Méndez et al 2017**).
- Por otro lado, el diagnóstico de estos trastornos y en particular de sus formas de inicio temprano, suele realizarse de forma tardía debido a la naturaleza atípica y evolución de los mismos. Además, debido a la posibilidad de

superposición fenotípica, el diagnóstico diferencial suele complicarse, haciendo necesaria la complementación de las evaluaciones clínicas con biomarcadores que permitan incrementar la sensibilidad diagnóstica.

#### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las variantes genéticas más frecuentes relacionadas con enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EAIT) en una muestra de pacientes mexicanos?

#### **V. JUSTIFICACIÓN**

Este estudio permitirá ampliar el conocimiento de las bases genéticas de la EAIT, en población mexicana, mediante la evaluación de los tres genes con mayor penetrancia clínica (*APP*, *PSEN1*, *PSEN2*), así como de un grupo de genes adicionales relacionados con DIT y neurodegeneración. Un mayor conocimiento de las bases genéticas y de la correlación genotipo fenotipo contribuirá a incrementar la certeza diagnóstica en estos pacientes

Por último, este estudio permitirá ofrecer a las familias un asesoramiento genético más preciso considerando de acuerdo al riesgo y las características clínicas conferido por la alteración genética identificada.

Así mismo será posible la identificación de individuos pre sintomáticos que tendrán la oportunidad de participar en un ensayo clínico internacional farmacológico en etapas preclínicas si así lo desean.

#### **VI. HIPÓTESIS:**

Además de la mutación Jalisco, otras variantes genéticas contribuyen al desarrollo de EAIT en población mexicana

## **VII. OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

1. Identificar variantes genéticas relacionadas con EAIT en una muestra de pacientes mexicanos

### **Objetivos específicos:**

1. Clasificar las variantes genéticas identificadas según los criterios del Colegio Americano de Medicina Genómica y Genética (ACGM)
2. Analizar otros genes relacionados con neurodegeneración en aquellos pacientes en los que no se logren identificar variantes causales en alguno de los genes con mayor penetrancia, asociados a la EAIT.
3. Correlacionar las variantes identificadas con los perfiles fenotípicos cognitivo, motor y neuropsiquiátrico encontrados en la muestra estudiada.
4. Incorporar a bases de datos internacionales las “variantes patogénicas, y probablemente patogénicas nuevas que sean identificadas en la población de estudio

## **VIII. MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **1. Diseño del estudio**

Se trata de un estudio longitudinal, descriptivo, analítico, de pacientes con diagnóstico de “probable” enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, con o sin antecedentes heredofamiliares. El diagnóstico se basó en los criterios diagnósticos vigentes los cuales se describen en el Anexo1 (McKhan et al 2011).

### **2. Población de estudio y selección de la muestra**

Se estudiaron un total de 20 pacientes atendidos en la clínica de demencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México. A

continuación, se presentan los criterios de inclusión, exclusión y eliminación utilizados en el estudio.

A todos los participantes que cumplieron con los criterios de inclusión señalados en el estudio, se les citó a una entrevista informativa del proyecto en la que se les informó de manera detallada las características del estudio. Aquellos pacientes que aceptaron participar, firmaron un consentimiento informado en el que se explicaron por escrito, los motivos generales del protocolo y los posibles resultados del análisis (*Anexo 1*). Posterior a ello, se llevó a cabo la toma de una muestra de 6 ml de sangre periférica mediante punción venosa con sistema vacutainer.

La Figura 6 muestra el algoritmo de selección utilizado:

**Criterios de inclusión:**

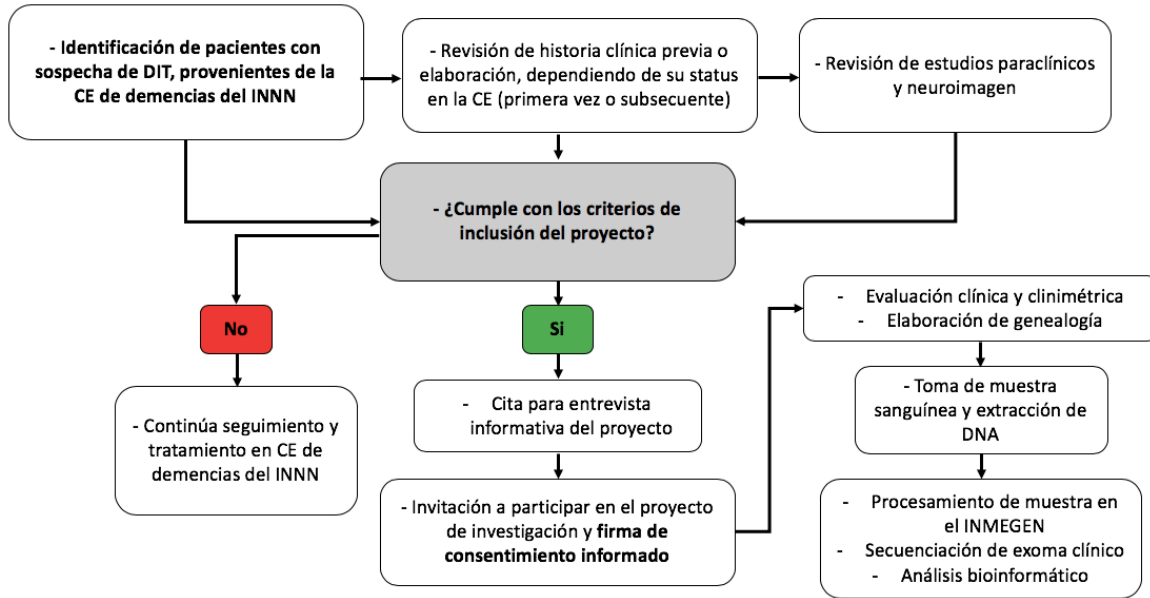
1. Sujetos mexicanos con diagnóstico de “probable” EAIT acorde a los criterios diagnósticos vigentes (McKhan et al. 2011, **Ver Anexo 1**).
2. Edad de inicio: igual o < a 65 años
3. Ambos géneros
4. Escolaridad: igual o > a 8 años

**Criterios de exclusión:**

1. Consumo o dependencia a sustancias psicoactivas
2. Pacientes que se conocieran portadores de una mutación previamente identificada

**Criterios de eliminación:**

1. Evaluación incompleta
2. Retiro voluntario del participante



**Figura 6.** Algoritmo de selección y evaluación de los participantes

### 2.1. Variables sociodemográficas y clínicas recolectadas:

Los pacientes seleccionados para el estudio fueron caracterizados mediante la obtención de las variables clínicas y sociodemográficas que se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Variables sociodemográficas y clínicas de la población de estudio	
Fecha de nacimiento	MMSE
Sexo	FVS
Origen étnico y raza	FVF
Idioma	CDT
Nivel educativo	NPI, SDI
Lateralidad	IQ-Code
Estado civil	FAQ
Nivel de independencia	RMN-E

**Abreviaturas:** *MMSE* (minimal status examination), *FVS-FVF* (Fluencia verbal semántica y fonológica), *CDT* (Clock drawing test), *NPI* (Inventario Neuropsiquiátrico), *SDI* (Sleep disorders inventory), *FAQ* (Cuestionario de actividad funcional), *RMN-E* (Resonancia magnética nuclear estructural)

## **2.2 Procedimientos para la caracterización fenotípica**

Los participantes seleccionados, fueron previamente evaluados por un grupo de psiquiatras y geriatras de la clínica de demencias, por lo que contaban con la evaluación de rutina implementada en dicha clínica consistente en:

- Identificación de variables sociodemográficas,
- Entrevista clínica con identificación de antecedentes familiares de riesgo
- Evaluación clinimétrica global con la aplicación de las siguientes pruebas cognitivas, conductuales y funcionales: Mini Mental Status Examination “MMSE”; Inventario Neuropsiquiátrico “NPI”, Informant Questionnaire on Cognitive *Decline* in the Elderly “IQCODE” Clock Drawing Test “CDT”; fluencia verbal semántica, fluencia verbal fonológica; Sleep disorders inventory “SDI”, así como el Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeffer “FAQ”.

Se tomaron en cuenta los puntajes obtenidos en la primera y en la última evaluación, con el objetivo de caracterizar la velocidad de progresión de la enfermedad. Aunado a lo anterior, todos los participantes contaban con una resonancia magnética estructural realizada en un resonador de 3T, solicitada previamente por la misma clínica.

## **2.3 Caracterización del fenotipo clínico**

La caracterización del fenotipo cognitivo, neuropsiquiátrico y motor, se basó en los puntajes obtenidos en las pruebas clinimétricas (inicial y final), en la presencia o ausencia de síntomas neuropsiquiátricos (SNP) evaluados mediante el inventario neuropsiquiátrico (NPI), en el nivel de dependencia funcional, evaluado a través de cuestionario (FAQ), así como en la presencia de síntomas motores documentados tras una exploración neurológica completa (inicial y final).

## **2.4 Caracterización del fenotipo mediante neuroimagen**

La caracterización del fenotipo mediante neuroimagen, se hizo a través de una evaluación análoga visual, llevada a cabo por un experto en neuroimagen ciego al diagnóstico de los participantes.

Esta evaluación incluyó las escalas:

- ✓ MTA (por sus siglas en inglés; Medial Temporal Atrophy), cuyo puntaje se basa en una calificación visual del ancho de la fisura coroidea, del ancho del asta temporal y de la altura de la formación del hipocampal; GCA (por sus siglas en inglés; Global Cortical Atrophy), basada en la puntuación media de atrofia cortical en todo el cerebro y cuyos puntajes son los siguientes: 0: sin atrofia cortical, 1: atrofia leve: apertura de surcos, 2: atrofia moderada: pérdida de volumen de los giros, 3: atrofia severa (etapa final): atrofia en forma de navaja.
- ✓ Escala de Fazekas; la cual cuenta con un sistema de puntuación de I-III, dependiendo de la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca, las cuales pueden ser puntiformes y aisladas o en los casos más severos, confluentes y de una distribución más generalizada.

## **2.5 Obtención del DNA:**

La extracción de ADN genómico se realizó a partir de una muestra de sangre periférica. Se empleó el equipo Maxwell 16 de Promega y el cartucho de reactivos AS1010. La identificación de las variantes se realizó a partir de 50ng de DNA de doble cadena con una relación de pureza A260/A280 entre 1.8-2.0.

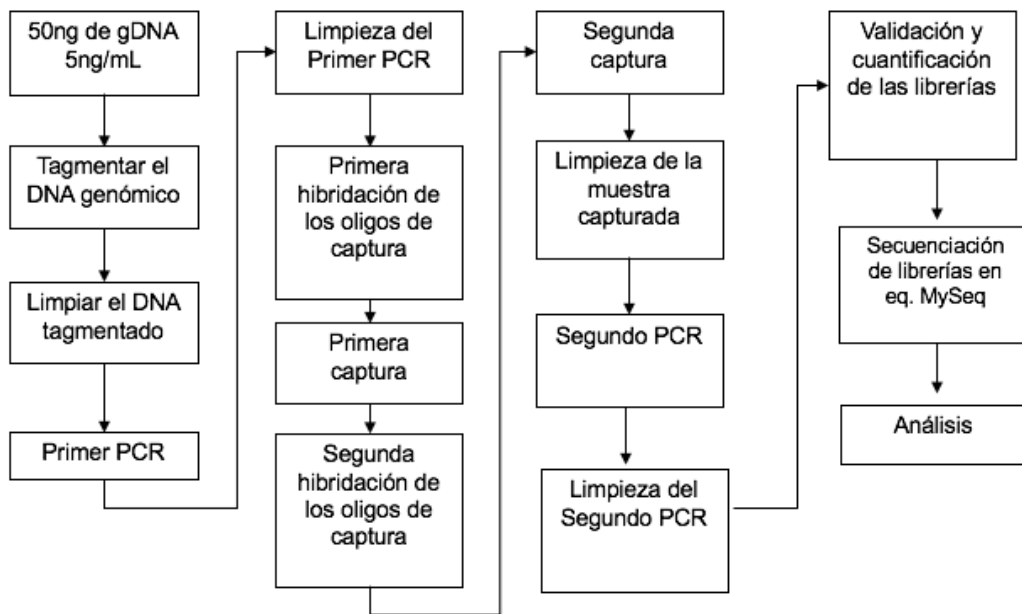


## 2.6 Secuenciación masiva paralela:

Se estudiaron los exones y región exón/intrón de los genes que se muestran en la Tabla 4 , relacionados con el fenotipo de DIT.

Tabla 4. Cobertura de los genes que se analizaron mediante el protocolo TSO					
<i>PSEN1</i>	<i>PSEN2</i>	<i>APP</i>	<i>MAPT</i>	<i>GRN</i>	<i>TARDBP</i>
1*	1,2,3*	Completo	1*	1*	1*
<i>FUS</i>	<i>SIGMAR1</i>	<i>SORL1</i>	<i>ABCA7</i>	<i>VCP</i>	<i>TREM2</i>
Completo	completo	completo	completo	completo	completo
*Exones no incluidos en el diseño del panel					

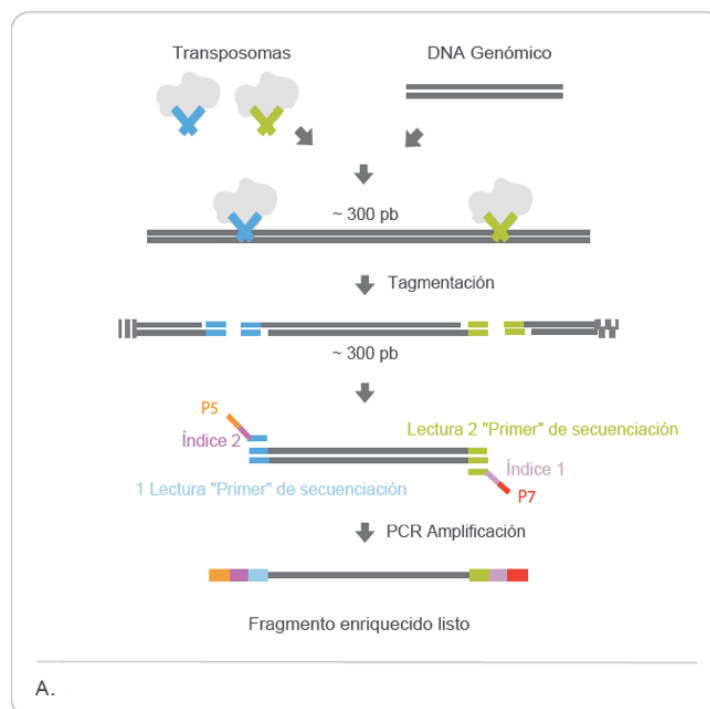
Para la preparación de las bibliotecas se empleó el panel TSO (TruSigh One Rapid Capture, Illumina, La Joya California, USA ). Este panel comprende 4816 genes, entre los que se encuentran los de interés para este estudio. El panel se basa en la tecnología de captura con sondas de oligonucleótidos de 80pb (Nextera Rapid Capture Illumina Inc) Para la preparación de las librerías se siguió el procedimiento establecido por el fabricante en el protocolo TruSigh Rapid Capture (Illumina, La Joya California, USA), cuyo diagrama de flujo se muestra en la **Figura 7**. La secuenciación se realizó en el secuenciador MiSeq.



**Figura 7.** Diagrama de flujo para la preparación de bibliotecas con el protocolo Nextera Rapid Capture

La primera etapa consiste en fragmentar enzimáticamente el DNA genómico empleando el transposoma Nextera (**Figura 8**). Este, de forma simultáneamente se fragmenta el DNA genómico y añaden ciertas secuencias de DNA a los extremos de cada fragmento. Estas secuencias funcionan como adaptadores y permiten realizar una primera ronda de PCR de cada fragmento.

Una vez concluida la fragmentación, los fragmentos se purifican para eliminar el transposoma de Nextera, el cual puede unirse fuertemente al DNA e interferir con las etapas subsecuentes. Los fragmentos purificados se someten a un primer PCR, mediante el cual se le añaden a los extremos de cada fragmento los índices i5 o i7. Cada índice es una combinación única de 8 bases. La combinación de i5 e i7 permiten identificar inequívocamente el conjunto de fragmentos provenientes de una muestra. En este paso se añaden también los adaptadores P5 y P7 que son necesarios para la generación de “clusters” durante el proceso de secuenciación en el equipo.



**Figura 8.** A. Representación esquemática de las etapas del protocolo Nextera Rapid Capture que se emplea para la generación de las bibliotecas (Adaptado y traducido de [www.illumina.com](http://www.illumina.com))

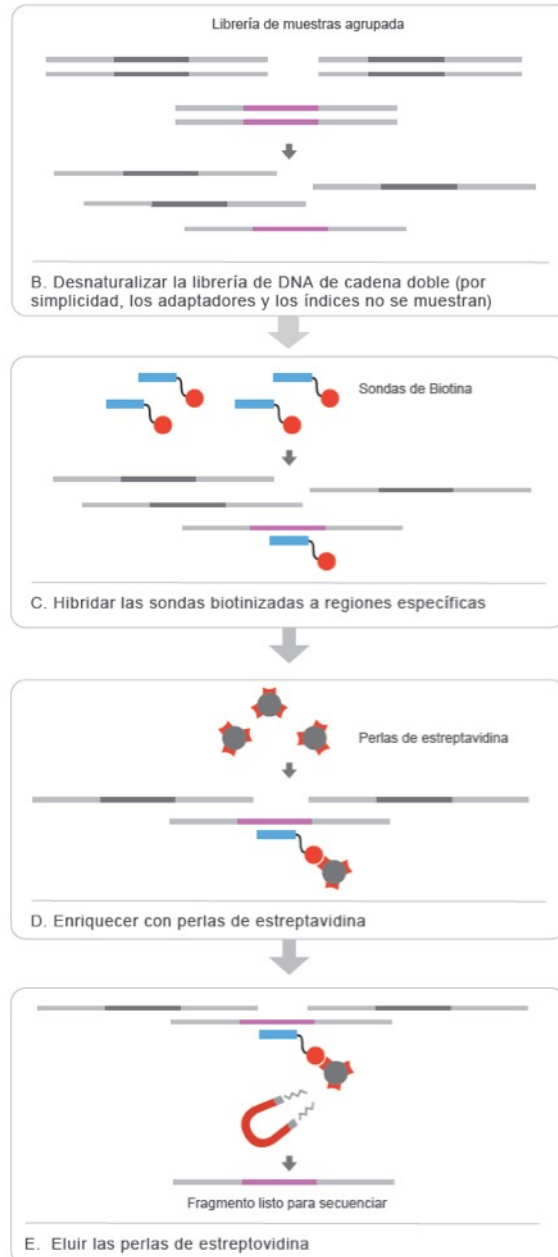
Una vez concluida esta etapa, se purifica la biblioteca con perlas magnéticas. En este punto del proceso pueden combinarse hasta 12 librerías provenientes de 12 muestras distintas en un solo tubo, siempre y cuando la combinación de los índices i5 e i7 sea diferente en cada una de ellas.

Una vez combinadas las librerías se procede a la primera ronda de hibridación con los oligonucleótidos que se unen a los exones de cada gen. Las sondas hibridadas se capturan con perlas cubiertas de estreptavidina.

Posteriormente, mediante dos etapas de lavado con calor se remueven los oligonucleótidos que se unieron inespecíficamente. La biblioteca enriquecida es eluida de la perla y preparada para una segunda ronda de hibridación y captura, la cual se realiza de forma similar a la primera y permite asegurar una alta especificidad de las regiones capturadas.

Una vez finalizada la segunda captura, se eluye la librería de las perlas y se prepara para un segundo PCR el cual consta de 12 ciclos que amplifican la librería enriquecida.

La librería amplificada debe ser purificada, validada y cuantificada para propósitos de control de calidad. Si la librería se ha generado adecuadamente se procede a la preparación de la misma para la secuenciación en el equipo (**Figura 9**)



**Figura 9.** Continuación de la representación esquemática de las etapas del protocolo Nextera Rapid Capture que se emplea para la generación de las bibliotecas (Adaptado de [www.illumina.com](http://www.illumina.com))

## 2.7 Análisis bioinformático:

Una vez concluida la corrida en el secuenciador, se obtuvieron los archivos de secuencia en formato FASTA descargándolos de la plataforma Illumina BaseSpace (<https://basespace.illumina.com/>) (Illumina, San Diego CA, EU).

Los archivos FASTA se incorporaron a la plataforma de análisis bioinformático de la compañía SOPHIA Genetics DDM (Data-Driven Medicine)® Esta plataforma cuenta con las certificaciones de calidad ISO 13485 (Medical Devices Quality Management) que permite su aplicación con fines de diagnóstico genómico e ISO 27001 (Information Security Management), que garantiza la protección de los datos genómicos de los pacientes cuyas secuencias se analizan con la plataforma.

Con esta plataforma se realizó el análisis de calidad, la alineación de las secuencias y el llamado de las variantes. Se generaron los archivos bam y vcf. Las variantes fueron anotadas utilizando el transcrito canónico del gen, se identificó la coordenada cromosómica, el número del exón, el tipo de variante de acuerdo a la consecuencia sobre la proteína (corrimiento del marco de lectura, variante sinónima o de cambio de sentido etc.) La identificación en la base de datos dbSNPs y la sustitución de codones. Adicionalmente se evaluó el posible efecto de la variante con los predictores SIFT, PolyPhen v2, Hum Var y Mutation Taster integrados a la plataforma, y se consultó la frecuencia de la variante en las bases de datos: ExAc ([exac.broadinstitute.org](http://exac.broadinstitute.org)), ESP (Exome Sequencing Project <https://esp.gs.washington.edu>) y 1000 genomas ([www.internationalgenome.org/](http://www.internationalgenome.org/)) así como la anotación de la variante en la base de datos de ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).

Mediante algoritmos de inteligencia artificial y utilizando toda la información anotada sobre la variante, mediante la plataforma de SOPHIA se realizó una pre-clasificación clínica de las variantes identificadas en cada paciente de acuerdo a las categorías: (benigna, probablemente benigna, de significado clínico incierto, probablemente patogénica o patogénica) establecidas por la Organización Mundial de la Salud y el Colegio Americano de Genética y Genómica (**Richards S et al. 2015**). Las variantes que resultaron pre-clasificadas como patogénicas, probablemente patogénicas o de significado clínico incierto fueron evaluadas utilizando la herramienta VarSome (<https://varsome.com/>) así como la información disponible sobre la variante en bases de datos y la literatura internacional.

La herramienta VarSome permite realizar una evaluación automatizada de la posible patogenicidad de la variante de acuerdo a los criterios establecidos en las guías del ACMG. Para la predicción de las posibles alteraciones originadas por la variante sobre el procesamiento del RNAm se utilizó el programa en línea Human Splicing Finder 3.0 (<http://umd.be/HSF3/>). Este análisis se realizó para las variantes localizadas en la unión exón intron y en variantes sinónimas con muy baja frecuencia alélica (<5%)

Toda la información recopilada sobre la variante, así como la clasificación, de acuerdo los criterios del ACMG, predicha por VarSome, se consideraron para la clasificación final de la variante. Las variantes de significado incierto, probablemente patogénicas o patogénicas se incluyeron en el reporte de resultados que se entregaron al paciente donde se explicó detalladamente la evidencia que soporta la clasificación final.

## **2.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas de interés (edad, escolaridad, estado civil, frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos y nivel de funcionalidad para toda la población estudiada, por grupo diagnóstico (EAIT-AD, EAIT-e), así como por tipo de mutación genética). Se describieron los puntajes promedio y desviaciones estándar de las pruebas cognitivas, del inventario de síntomas neuropsiquiátricos y del cuestionario de funcionalidad.

Según el nivel de medición de las variables, se realizaron comparaciones de los datos sociodemográficos y de las variables clínicas en los dos grupos principales (EAIT-AD, EAIT-e), así como en los tres grupos formados tras el análisis genético (A431E, *PSEN1*-O, NO-*PSEN1*). Se utilizaron las pruebas Chi cuadrada de Pearson para comparaciones entre dos grupos, y Kruskal Wallis para comparaciones intergrupos. Adicionalmente se utilizó la prueba de Wilcoxon para mediciones repetidas

(primera y última evaluación). Se consideraron significativos valores  $p$  ( $<0.05$ ). Todos los análisis fueron realizados mediante el programa SPSS v.25

## IX. RESULTADOS

La muestra total estuvo integrada por 20 participantes (10 hombres y 10 mujeres) menores de 65 años, de los cuales: 1) Once tenían el diagnóstico clínico de “probable” EAIT-AD y 2) Nueve “probable” EAIT-e.

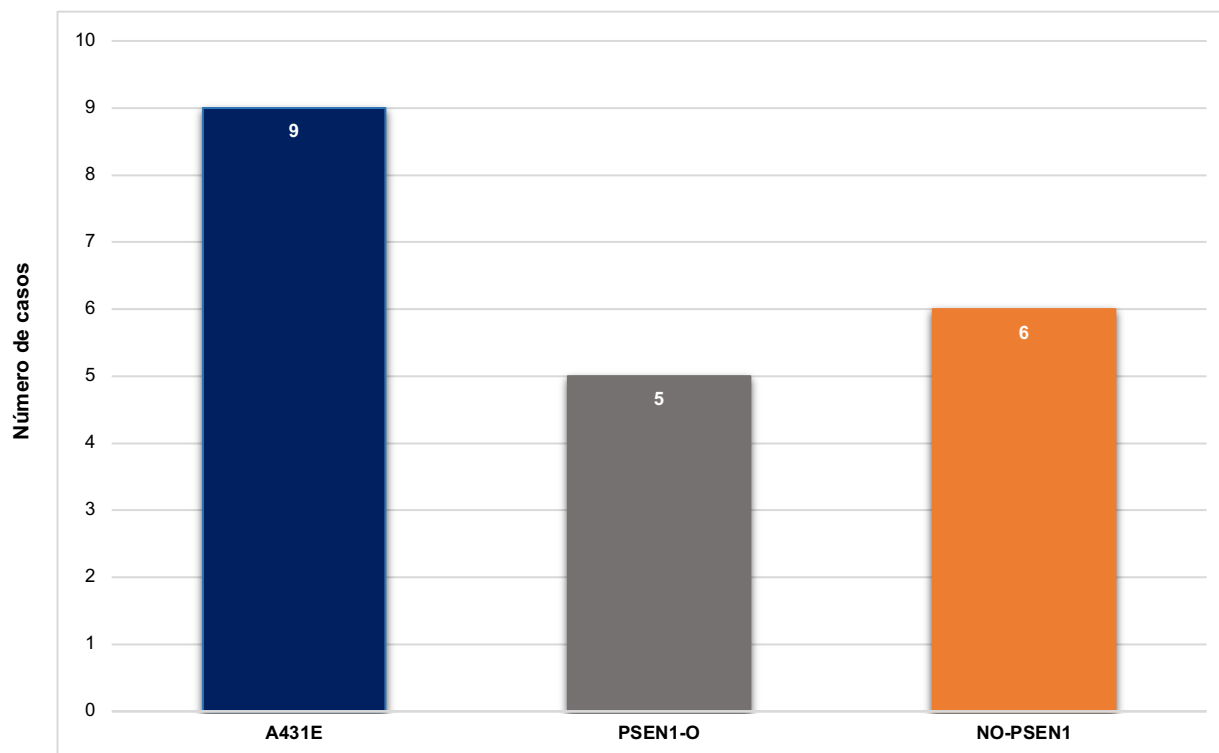
Se identificaron 14 casos con variantes genéticas que originan un cambio de aminoácido en la proteína PSEN1. En todos ellos la variante fue clasificada como patogénicas o probablemente patogénica de acuerdo a los criterios del ACMG (por sus siglas en inglés American College of Medical Genetics). El 45% de estas (N=9) correspondieron a la variante p. Ala431Glu (c.1292C>A), y el resto (n=5) a las variantes p. Ile414Thr (c.1241T>C), p. Met146Ile (c.438G>T), p. Thr147Ile (c.440C>T), p. Leu235Pro (c.704T>C), p. Pro117Ala (c.349C>G).

En los seis casos restantes (30%), no se identificaron variantes en los genes con mayor penetrancia (*PSEN1*, *PSEN2*, *APP*). Por lo que el análisis se extendió a otros genes relevantes al fenotipo. Se identificaron variantes de significado clínico incierto (VUS), en los genes *ANO5*, *TYROBP*, *ALS2*, *WASHC5*, *ABCA7*, *TOMM40*, *CLU*, *ATP7B* y *USH2A*

Posterior a la evaluación genética, en lugar de dos, se conformaron tres grupos según el tipo de variante genética identificada, siendo estos:

1. Con la variante A431E en el gen *PSEN1* (**grupo A431E, N=9**)
2. Con “otra” variante patogénica en el gen *PSEN1* (**grupo PSEN1-O, N=5**)
3. Sin variantes patogénicas en *PSEN1* pero con variantes VUS en otros genes (**grupo NO-PSEN1, N=6**)

La distribución de los grupos se muestra en la Figura 10



**Figura 10.** Número de pacientes con variantes patogénicas en el gen *PSEN1* y de significado clínico incierto en otros genes

En la **Tabla 5 y 6**, se presentan las variantes patogénicas y de significado clínico identificadas en cada caso. Se muestra el ID de los portadores, así como información general relacionada con cada variante (anotación HGVS, rs, localización), y en algunos casos la frecuencia general. Así también, se indica la clasificación acorde al ACGM, así como los fenotipos a los cuales se encuentra asociada.

**Tabla 5.** Variantes patogénicas y de significado clínico incierto identificadas en pacientes con EAIT-AD

ID	Diagnóstico	Gen/Cr	Transcrito/anotación HGVS	RS	Local	Frec	Varsome ACGM	Fenotipo Literatura	Patrón de herencia
G-376-1	EAIT-AD	<i>PSEN1</i> (c.14)	NM_000021.4:c.1292C>A (p.Ala431Glu)	rs63750083	Exón 12/12	N/A	Patogénica	EA	AD
		<i>MAPT</i> (C.14)	NM_001123066.3: c.1663A>C (p. Thr555Pro)	N/A	Exón 11/15	N/A	VUS	DFT	AD
		<i>ADAM10</i> (C.15)	NM_001110.4: c.2036G>T (p. Trp679Leu)	N/A	Exón 15/16	N/A	VUS	EA	-
G-377-1	EAIT-AD	<i>PSEN1</i> (c.14)	NM_000021.4:c.1292C>A (p.Ala431Glu)	rs63750083	Exón 12/12	N/A	Patogénica	EA	AD
		<i>MAPT</i> (c.17)	NM_001123066.3:c.416A>C (p.Glu139Ala)	N/A	Exón 6/15	N/A	VUS	DFT	AD
		<i>ABCA7</i> (c.19)	NM_019112.3: c.4249T>G (p. Phe1417Val)	N/A	Exón 32/47	N/A	VUS	EA	-
		<i>SQSTM1</i> (c.5)	NM_003900.5:c.205+2T>G	N/A	Intrón 1/7 spl-donor	N/A	VUS	DFT	-



		<i>APOE (c.21)</i>	NM_001302688.2: c.466T>C (p. Cys156Arg)	rs429358	Exón 4/4	0.1	VUS	EA	-
G-377-2	EAIT-AD	<i>PSEN1(c.14)</i>	NM_000021.4:c.1292C>A (p. Ala431Glu)	rs63750083	Exón 12/12	N/A	Patogénica	EA	AD
G-381-1	EAIT-AD	<i>PSEN1 (c.14)</i>	NM_000021.4:c.1292C>A (p. Ala431Glu)	rs63750083	Exón 12/12	N/A	Patogénica	EA	AD
		<i>ABCA7 (c.19)</i>	NM_019112.3:c.930+2T>G	N/A	Intrón 9/46	N/A	VUS	EA	-
G-242-1	EAIT-AD	<i>PSEN1(c.14)</i>	NM_000021.4:c.1292C>A (p. Ala431Glu)	rs63750083	Exón 12/12	N/A	Patogénica	EA	AD
		<i>ABCA7 (c.19)</i>	NM_019112.3:c.2963-1G>A	rs762687029	Intrón 21/46	0.00005	VUS	EA	-
G-565-1	EAIT-AD	<i>PSEN1 (c.14)</i>	NM_000021.4:c.1292C>A (p. Ala431Glu)	rs63750083	Exón 12/12	N/A	Patogénica	EA	AD
G-566-1	EAIT-AD	<i>PSEN1 (c.14)</i>	NM_000021.4:c.1292C>A (p. Ala431Glu)	rs63750083	Exón 12/12	N/A	Patogénica	EA	AD
		<i>CD2AP (c.6)</i>	NM_012120.3: c.1286_1288dupAAG (p. Glu429dup)	rs773241556	Exón 13/18 Inf-Insert	0.003	VUS	EA	-
G-526-1	EAIT-AD	<i>PSEN1(c.14)</i>	NM_000021.4:c.1292C>A (p. Ala431Glu)	rs63750083	Exón 12/12	N/A	Patogénica	EA	AD
G-564-1	EAIT-AD	<i>PSEN1 (c.14)</i>	NM_000021.4:c.1292C>A (p. Ala431Glu)	rs63750083	Exón 12/12	N/A	Patogénica	EA	AD
G-383-1	EAIT-AD	<i>PSEN1 (c.14)</i>	NM_000021.4: c.1241T>C (p. Ile414Thr)	N/A	Exón 11/12	N/A	Patogénica	EA	AD
		<i>PSEN2 (c.1)</i>	NM_000447.3:c.359T>G (p. Ile120Ser)	N/A	Exón 6/13	N/A	VUS	EA	AD
		<i>MAPT (c.14)</i>	NM_001123066.3:c.584A>C (p. Asp195Ala)	N/A	Exón 6/15	N/A	VUS	EA	AD
		<i>MAPT (c.14)</i>	NM_001123066.3: c.1663A>C (p. Thr555Pro)	N/A	Exón 11/15	N/A	VUS	EA	AD
		<i>ABCA7 (c.19)</i>	NM_019112.3: c.5483T>A (p. Val1828Glu)	N/A	Exón 41/47	N/A	VUS	EA	-
		<i>APOE (c.21)</i>	NM_001302688.2: c.466T>C (p. Cys156Arg)	rs429358	Exón 4/4	0.1	VUS	EA	-
		<i>MAPT* (c.14)</i>	NM_001123066.3: c.1663A>C (p. Thr555Pro)	N/A	Exón 11/15	N/A	VUS	DFT	AD
		<i>TBK1 (C.12)</i>	NM_013254.4: c.1986G>T (p. Met662Ile)	N/A	Exón 19/21	N/A	VUS	DFT	-
G-212-1	EAIT-AD	<i>PSEN1 (c.14)</i>	NM_000021.4: c.440C>T (p. Thr147Ile)	rs63750907	Exón 5/12	N/A	Patogénica	EA	AD
		<i>MAPT (c.17)</i>	NM_001123066.3: c.637G>A (p. Gly213Arg)	rs76375268	Exón 6/15	N/A	VUS	DFT	AD
		<i>MAPT (c.17)</i>	NM_001123066.3: c.953C>T (p. Ser318Leu)	rs73314997	Exón 6/15	N/A	VUS	DFT	AD
		<i>ABCA7 (c.19)</i>	NM_019112.3: c.4886C>T (p. Ser1629Leu)	rs184590335	Exón 36/47	0.009	VUS	EA	-
		<i>APOE (c.21)</i>	NM_001302688.2: c.466T>C (p. Cys156Arg)	rs429358	Exón 4/4	0.1	VUS	EA	-
G-206-1	EAIT-AD	<i>PSEN1(c.14)</i>	NM_000021.4: c.438G>T p. Met146Ile	rs63750391	Exón 5/12	N/A	Patogénica	EA	AD
		<i>APOE (c.21)</i>	NM_001302688.2: c.466T>C (p. Cys156Arg)	rs429358	Exón 4/4	0.1	VUS	EA	-

**Tabla 6.** Variantes patogénicas y de significado clínico incierto identificada, por diagnóstico clínico EAIT-E).

ID	Dx.	Gen/Cr	Transcrito/anotación HGVS	rs	Exón	Frec	Varsome ACGM	Fenotipo Literatura	Patrón de herencia
G-312-1	EAIT-e	<i>PSEN1 (c.14)</i>	NM_000021.4:c.349C>G (p. Pro117Ala)	rs63750550	Exón 5/12	N/A	Patogénica	EA	AR
		<i>GRN (c.17)</i>	NM_002087.3: c.1562G>A (p. Cys521Tyr)	rs553119528	Exón 12/13	0.0002	VUS	EA	AD
		<i>SORL1 (c.11)</i>	NM_003105.6: c.6289G>A (p. Val209Ile)	rs74642146	Exón 46/48	0.0003	VUS	EA	-
G-214-1	EAIT-e	<i>PSEN1 (c.14)</i>	NM_000021.4: c.704T>C (p. Leu235Pro)	rs63749835	Exón 7/12	N/A	Patogénica	EA	AD
		<i>MAPT (C.17)</i>	NM_001123066.3: c.1663A>C (p. Thr555Pro)	N/A	Exón 11/15	N/A	VUS	DFT	AD
		<i>APOE (c.21)</i>	NM_001302688.2: c.466T>C (p. Cys156Arg)	rs429358	Exón 4/4	0.1	VUS	EA	-

G-567-1	EAIT-e	AARS2 (c.6)	NM_020745.4: c.2864G>A (p. Trp955Ter)	N/A	Exón 22/22	N/A	Patogénica	EA	AR
		AARS2 (c.6)	NM_020745.4: c.1036C>A (p. Pro346Thr)	rs1438347145	Exón 6/22	0.00002	VUS	LDP	AR
G-442-1	EAIT-e	SPG11 (c.15)	NM_025137.4:c.3274C>T (p.Pro1092Ser)	rs762830758	Exón 18/40	0.00002	VUS	Spastic paraplegia 11 ELA EOP-RL	-
G-382-1	EAIT-e	ANO5 (c.11)	NM_213599.2: c.1627dupA (p. Met543AsnfsTer11)	N/A	Exón 15/22	0.00001	VUS	Miopatía Distrofia muscular	-
G-380-1	EAIT-e	TYROBP (c.19)	NM_003332.3: c.296C>T (p. Ser99Leu)	rs773078824	Exón 5/5	0.00002	VUS	Demencia Nasu-Hakola disease	-
		ALS2 (c.2)	NM_020919.4: c.508G>A (p. Glu170Lys)	rs189254609	Exón 4/34	0.0001	VUS	ELA	-
		WASHC5 (c.8)	NM_014846.4: c.2836G>A (p. Glu946Lys)	rs534139966	Exón 23/29	0.000008	VUS	Spastic paraplegia 8	-
		ABCA7 (c.19)	NM_019112.3: c.4886C>T (p. Ser1629Leu)	rs184590335	Exón 36/47	0.009	VUS	EA	-
		TOMM40 (c.19)	NM_001128917.2: c.334C>T (p. His112Tyr)	rs746102403	Exón 2/9	0.001	VUS	EA	-
G-356-1	EAIT-e	CLU (c.18)	NM_001831.4: c.973C>T (p. Arg325Trp)	rs751321668	Exón 7/9	0.0001	VUS	EA	-
		ATP7B (c.13)	NM_000053.4: c.497G>A (p. Arg166Gln)	rs150490315	Exón 2/21	0.00005	VUS	Wilson Disease	-
		USH2A (c.1)	NM_206933.3: c.1000C>T (p. Arg334Trp)	rs397517963	Exón 6/72	0.0003	Patogénica	Usher Syndrome	-
G-384-1	EAIT-e	ABCA7 (c.19)	NM_019112.3: c.5855C>G (p. Pro1952Arg)	rs894004783	Exón 44/47	0.0001	VUS	EA	-

## 1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

El grupo de estudio con menor promedio de edad al momento de la evaluación fue el de EAIT-AD ( $45.1 \pm 2.0$  años), por su parte el grupo EAIT-e tuvo una edad promedio de ( $50.5 \pm 12.8$  años). Para los mismos grupos, el inicio del deterioro cognitivo se documentó a los ( $40.6 \pm 3.1$ ) y ( $46 \pm 11.6$ ) años respectivamente (**Tabla 7**).

La muestra estuvo integrada de manera igualitaria por 10 hombres y 10 mujeres, de los cuales 45% estaban casados al momento de la evaluación, 45% eran solteros y sólo un 10% estaban separados. Por otro lado, la media de años de escolaridad fue para el grupo EAIT-AD fue de  $10.2 \pm 2.7$ , mientras que para el grupo EAIT-e fue de  $11.8 (\pm 3.8)$ . Tras la comparación entre grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 7**).

Tabla 7. Variables sociodemográficas de los grupos EAIT-AD y EAIT-e					
Género	Variable	EAIT-AD (n=11)	EAIT-e (n=9)	Total (n=20)	Valor p
	Mujeres (n, %)	6 (55%)	4 (45%)	10 (50%)	0.2*
	Hombres (n, %)	5 (45%)	5 (55%)	10 (50%)	
Edad de inicio	media ± DE	40.6 (±3.1)	46 (±11.6)	43.05 (±8.3)	0.4
Edad actual	media ± DE	45.1 (±2.0)	50.5 (±12.8)	47.6 (±8.9)	0.6
Estado civil	Soltero	4	5	9 (45%)	0.2*
	Casado	5	4	9 (45%)	
	Separado	1	1	2 (10%)	
	Viudo	0	0	0 (0%)	
Escolaridad en años	0-6	0	1	1 (5%)	0.2
	7-14	9	5	14 (70%)	
	>15	2	3	5 (35%)	
Escolaridad general	media ± DE	10.2 (±2.7)	11.8 (±3.8)	20 (100%)	

\*Chi cuadrada de Pearson, Prueba de Kruskal Wallis, valor p <0.05

Por su parte, tras la clasificación de los grupos según el tipo de variante genética identificada; el grupo de estudio que tuvo una menor edad tanto al inicio de los síntomas (información obtenida de sus familiares) como al momento de su evaluación fue *PSEN1-O* (40±5.2 / 44.2±6.9), seguido de *A431E* (40.6±3.5 / 45.3 ±2.1), mientras que el grupo con mayor edad fue *NO-PSEN1* (49.1±12.5 / 53.8 ±13.7). El grupo de pacientes con un mayor número de años de escolaridad fue *NO-PSEN1* (12.6±3.3), seguido de *PSEN1-O* (10.4±3.7) y *A431E* (10.2±3.03). Tras la comparación de variables entre grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 8**).

Tabla 8. Variables sociodemográficas de los grupos clasificados según el tipo de variante genética identificada						
Género	Variable	A431E (n=9)	PSEN1-O (n=5)	NO-PSEN1 (n=6)	Total (n=20)	p
	Mujeres (n, %)	4 (44%)	3 (60%)	3 (50%)	10 (50%)	0.8*
	Hombres (n, %)	5 (55%)	2 (40%)	3 (50%)	10 (50%)	
Edad de inicio	media ± DE	40.6 (±3.5)	40 (±5.2)	49.1 (±12.5)	43.05 (±8.3)	0.2
Edad actual	media ± DE	45.3 (±2.1)	44.2 (±6.9)	53.8 (±13.7)	47.6 (±8.9)	0.2
Estado civil	Soltero	4	2	3	9 (45%)	0.2*
	Casado	5	2	2	9 (45%)	

	Separado	1	1	0	2 (10%)	
	Viudo	0	0	0	0 (0%)	
Escolaridad en años	0-6	0	1	0	1 (5%)	0.3
	7-14	7	3	4	14 (70%)	
	>15	2	1	2	5 (35%)	
Escolaridad general	media $\pm$ DE	10.2 ( $\pm$ 3.03)	10.4 ( $\pm$ 3.7)	12.6 ( $\pm$ 3.3)	20 (100%)	
*Chi cuadrada de Pearson, Prueba de Kruskal Wallis, valor p <0.05						

## 2. EVALUACIÓN COGNITIVA

Para la evaluación cognitiva de los grupos estudiados, se utilizó la prueba Minimental Status Examination de Folstein (MMSE). El paso inicial, consistió en la comparación del rendimiento en la primera valoración de los grupos; EAIT-AD y EAIT-e, siendo el primero de estos el más afectado ( $16.09 \pm 5.8$  vs  $19 \pm 2.9$ ) respectivamente. Tras la segunda evaluación, estas diferencias se mantuvieron, ya que el grupo EAIT-AD tuvo un puntaje global de ( $9.2 \pm 6.1$ ) vs ( $13.1 \pm 6.6$ ) para el grupo EAIT-e. De manera llamativa el grupo EAIT-AD tuvo un peor desempeño en el resto de las pruebas cognitivas (FVS, FVF, CDT), aunque sin diferencias estadísticamente significativas. (**Tabla 9**).

El segundo paso consistió en la comparación del rendimiento cognitivo, de los tres grupos conformados de acuerdo a las variantes genéticas identificadas. Tras la aplicación de la prueba MMSE, el grupo con el peor desempeño inicial fue A431E, el cual obtuvo como media un puntaje de ( $16.3 \pm 6.1$ ), por otro lado, el mejor desempeño lo obtuvo el grupo NO-*PSEN1* ( $19.6 \pm 3.2$ ), seguido por el grupo *PSEN1-O* ( $16.6 \pm 3.5$ ). Tras la aplicación de esta misma prueba en la última evaluación, el grupo que mostró una mayor progresión del deterioro en el funcionamiento cognitivo global fue *PSEN1-O* ( $8.6 \pm 5.5$ ), seguido de A431E ( $9.4 \pm 6.2$ ) y por último NO-*PSEN1* ( $15.3 \pm 6.2$ ) (**Tabla 10**).

Tanto en la evaluación de la fluencia verbal semántica y fonológica, como en la prueba Clock Drawing Test, el grupo con el peor desempeño fue *PSEN1-O*, con excepción de la evaluación inicial de la fluencia verbal fonológica (FVF) en la que el

grupo más afectado fue A431E. Nuevamente el grupo que mantuvo el mejor desempeño en las pruebas mencionadas fue NO-PSEN1, a pesar de ser el grupo donde los pacientes tenían una mayor edad (**Tabla 10**). Tras la comparación entre grupos mediante la prueba Kruskal Wallis no se reportaron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 9. Comparación de las pruebas clinimétricas aplicadas (cognitivas, evaluación neuropsiquiátrica y funcionalidad), entre los grupos EAIT-AD y EAIT-e**

Prueba	EAIT-AD N=11	EAIT-e N=9	Total N=20	Valor p*
<b>Evaluaciones directas (pruebas cognitivas)</b>				
MMSE inicial, ( $\bar{X} \pm DE$ )	(16.09±5.8)	(19±2.9)	(17.4±4.8)	0.2
MMSE término, ( $\bar{X} \pm DE$ )	(9.2±6.1)	(13.1±6.6)	(11±6.4)	0.1
FVS inicial, ( $\bar{X} \pm DE$ )	(7.8±5.05)	(8±3.7)	(7.9±4.4)	0.8
FVS término, ( $\bar{X} \pm DE$ )	(3.2±3.7)	(3.8±3.6)	(3.5±3.6)	0.6
FVF inicial, ( $\bar{X} \pm DE$ )	(4.4±5.0)	(6.1±3.9)	(5.2±4.5)	0.1
FVF término, ( $\bar{X} \pm DE$ )	(1.3±2.1)	(3.1±3.3)	(2.1±2.7)	<b>0.1</b>
CDT inicial, ( $\bar{X} \pm DE$ )	(1.9±1.1)	(2.1±1.05)	2.0±1.0)	0.7
CDT término, ( $\bar{X} \pm DE$ )	(0.2±0.4)	(1.1±1.16)	(0.65±0.93)	<b>0.08</b>
<b>Evaluaciones indirectas (informantes)</b>				
IQ-code inicial, ( $\bar{X} \pm DE$ )	(4.2±0.4)	(4.3±0.48)	(4.2±0.43)	0.4
IQ-code término, ( $\bar{X} \pm DE$ )	(4.6±0.2)	(4.7±0.3)	(4.7±0.26)	0.4
NPI inicial, ( $\bar{X} \pm DE$ )	(4.6±2.2)	(5.2±1.3)	(5.7±1.7)	0.1
NPI término, ( $\bar{X} \pm DE$ )	(4.6±1.9)	(4.6±1.1)	(4.8±2.2)	0.1
SDI inicial, ( $\bar{X} \pm DE$ )	(2.1±1.9)	(3.8±0.8)	(3.1±1.7)	0.2
SDI término, ( $\bar{X} \pm DE$ )	(2.9±2.0)	(4.0±1.8)	(3.0±1.8)	0.5
FAQ inicial, ( $\bar{X} \pm DE$ )	(19±7.2)	(20.0±7.7)	(21±5.8)	0.4
FAQ término, ( $\bar{X} \pm DE$ )	(26.9±5.2)	(27.6±4.8)	(26.3±4.3)	0.6
*Prueba de Kruskal Wallis, valor p <0.05				

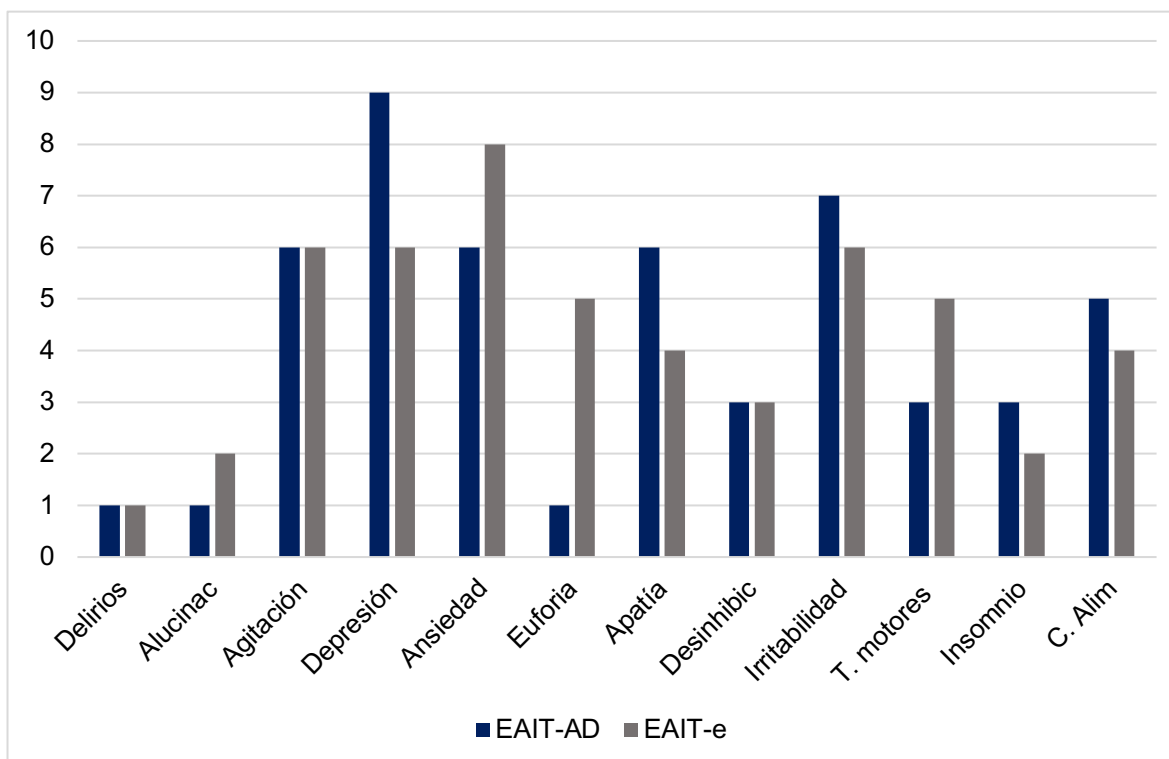
**Tabla 10. Comparación de las pruebas clinimétricas aplicadas (cognitivas, evaluación neuropsiquiátrica y funcionalidad), según el tipo de variante genética**

Prueba	A431E N=9	PSEN1-O N=5	NO-PSEN1 N=6	Total N=20	Valor p*
<b>Evaluaciones directas (pruebas cognitivas)</b>					
<b>MMSE inicial, (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	(16.3±6.1)	(16.6±3.5)	(19.6±3.2)	(17.4±4.8)	0.4
<b>MMSE término, (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	(9.4±6.2)	(8.6±5.5)	(15.3±6.2)	(11±6.4)	0.1
<b>FVS inicial, (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	(7.56±5.0)	(7.2±4.3)	(9±4.0)	(7.9±4.4)	0.7
<b>FVS término, (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	(3.4±4.0)	(1.8±1.6)	(5.1±3.8)	(3.5±3.6)	0.3
<b>FVF inicial, (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	(4±5.2)	(6±2.9)	(6.3±4.7)	(5.2±4.5)	0.1
<b>FVF término, (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	(1.33±2.2)	(1.2±1.3)	(4.1±3.6)	(2.1±2.7)	0.2
<b>CDT inicial, (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	(1.8±1.1)	(1.8±0.8)	(2.3±1.2)	2.0±1.0)	0.5
<b>CDT término, (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	(0.33±0.5)	(0.20±0.4)	(1.5±1.2)	(0.65±0.93)	0.7
<b>Evaluaciones indirectas (informantes)</b>					
<b>IQ-code inicial, (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	(4.2±0.42)	(4.2±0.47)	(4.4±0.49)	(4.2±0.43)	0.7
<b>IQ-code término, (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	(4.7±0.2)	(4.7±0.2)	(4.6±0.36)	(4.7±0.26)	0.7
<b>NPI inicial, (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	(4.7±2.3)	(5.2±1.3)	(5.6±2.1)	(5.1±2.0)	0.7
<b>NPI término, (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	(4.7±2.1)	(4.6±1.1)	(4.8±2.7)	(4.7±2.0)	0.9
<b>SDI inicial, (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	(1.7±1.9)	(3.8±0.8)	(3.0±2.0)	(2.6±1.8)	0.1
<b>SDI término, (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	(2.4±1.7)	(4.0±1.8)	(3.0±2.0)	(3.0±1.8)	0.4
<b>FAQ inicial, (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	(18.1±7.0)	(20.0±7.7)	(22.5±4.9)	(19.9±6.6)	0.4
<b>FAQ término, (<math>\bar{X} \pm DE</math>)</b>	(26.3±5.7)	(27.6±4.8)	(26.3±3.7)	(26.6±4.7)	0.7
*Prueba de Kruskal Wallis, valor p <0.05					

### 3. SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS

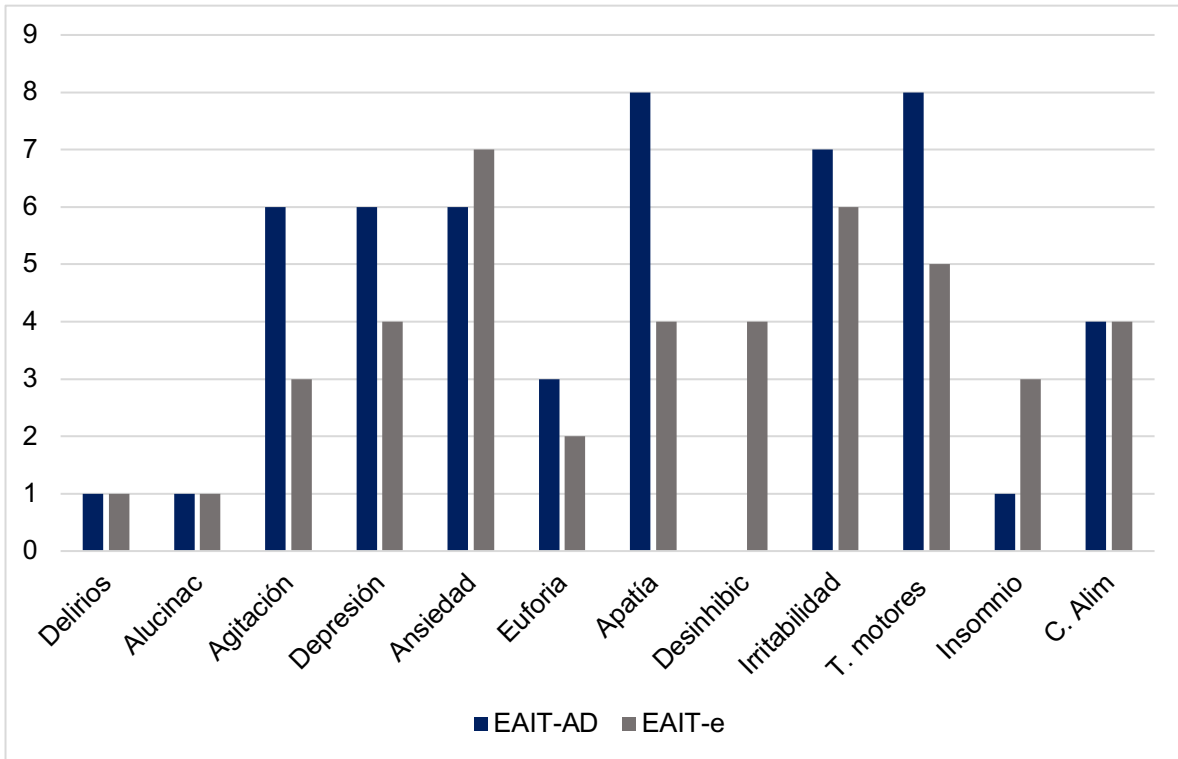
Reportamos la frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos (SN) de los grupos de estudio en dos momentos; durante la consulta de primera vez y al momento de la toma de muestra sanguínea para evaluación genética (última evaluación). Dichos síntomas se evaluaron mediante el inventario de síntomas neuropsiquiátricos (ISN).

En la primera evaluación de los grupos EAIT-AD y EAIT-e destacó una mayor frecuencia global de SN en el grupo EAIT-AD. Los síntomas más frecuentes de este grupo fueron depresión, apatía e irritabilidad, mientras que en el otro grupo el síntoma más frecuente fue ansiedad. **(Figura 11.)**



**Figura 11.** Frecuencia de SNP en los grupos EAIT-AD y EAIT-e durante su primer evauación

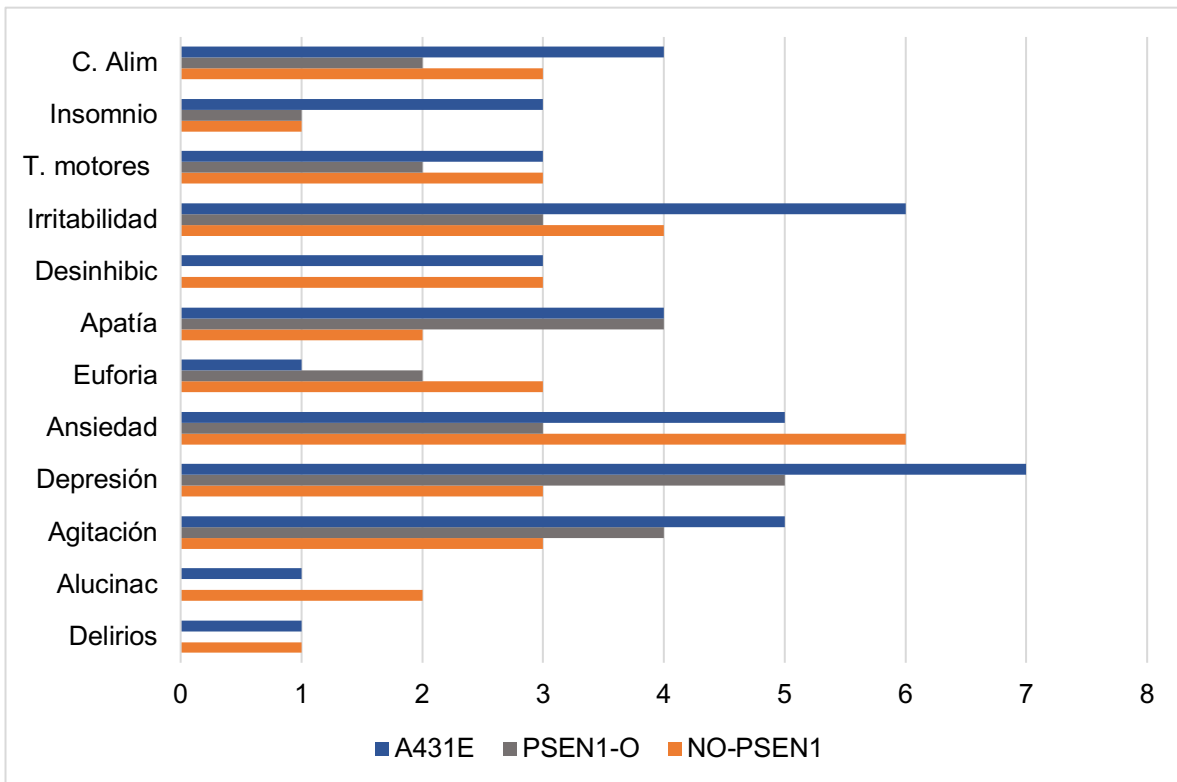
En la última evaluación, el grupo EAIT-AD persistió con los mismos SN, a los que se agregó una mayor frecuencia de agitación psicomotriz y de trastornos motores **(Figura 12).**



**Figura 12.** Frecuencia de SNP en los grupos EAIT-AD y EAIT-e durante su última evaluación

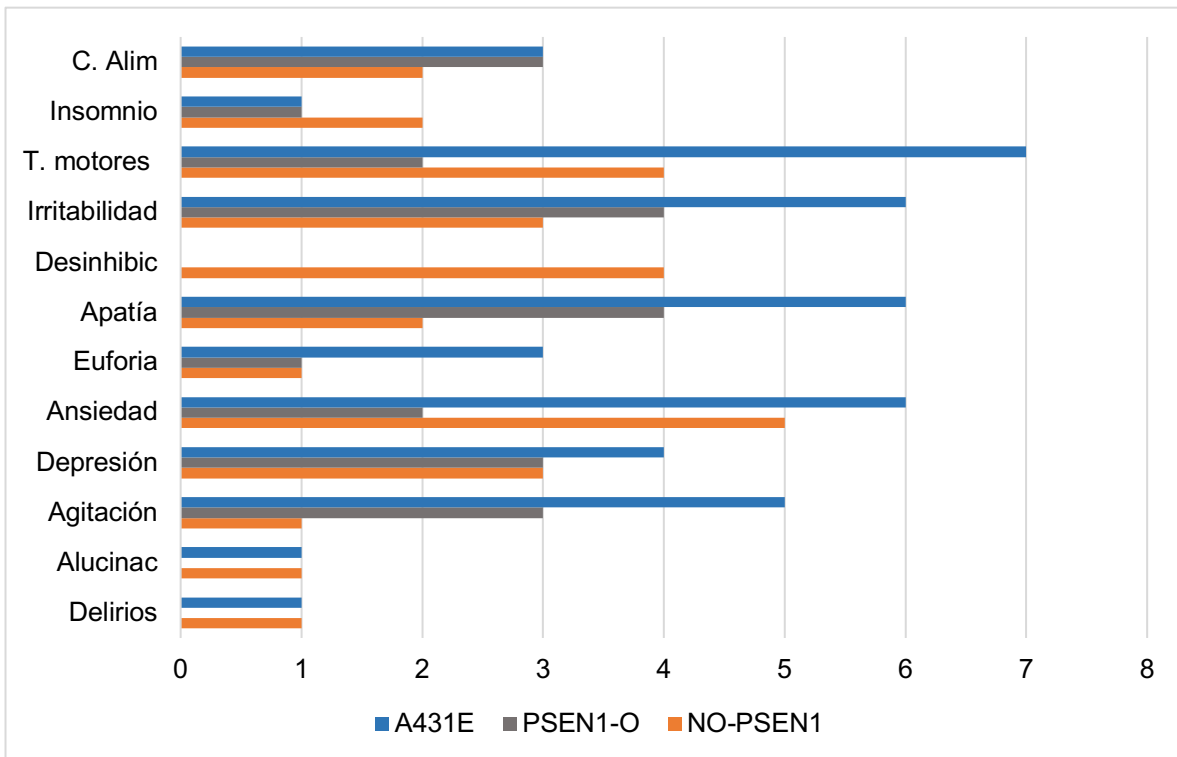
Por su parte, durante la primera evaluación de los grupos formados según el tipo de variante genética, se documentó que la mayor frecuencia de SNP la tuvo el grupo NO-*PSEN1* ( $5.6 \pm 2.1$ ), seguido de *PSEN1-O* ( $5.2 \pm 1.3$ ) y A431E ( $4.7 \pm 2.3$ ). El síntoma más frecuentemente reportado fue depresión, seguido de ansiedad e irritabilidad (**Figura 13**).





**Figura 13.** Frecuencia de SN en los grupos A431E, *PSEN1-O* y *NO-PSEN1* durante su primera evaluación

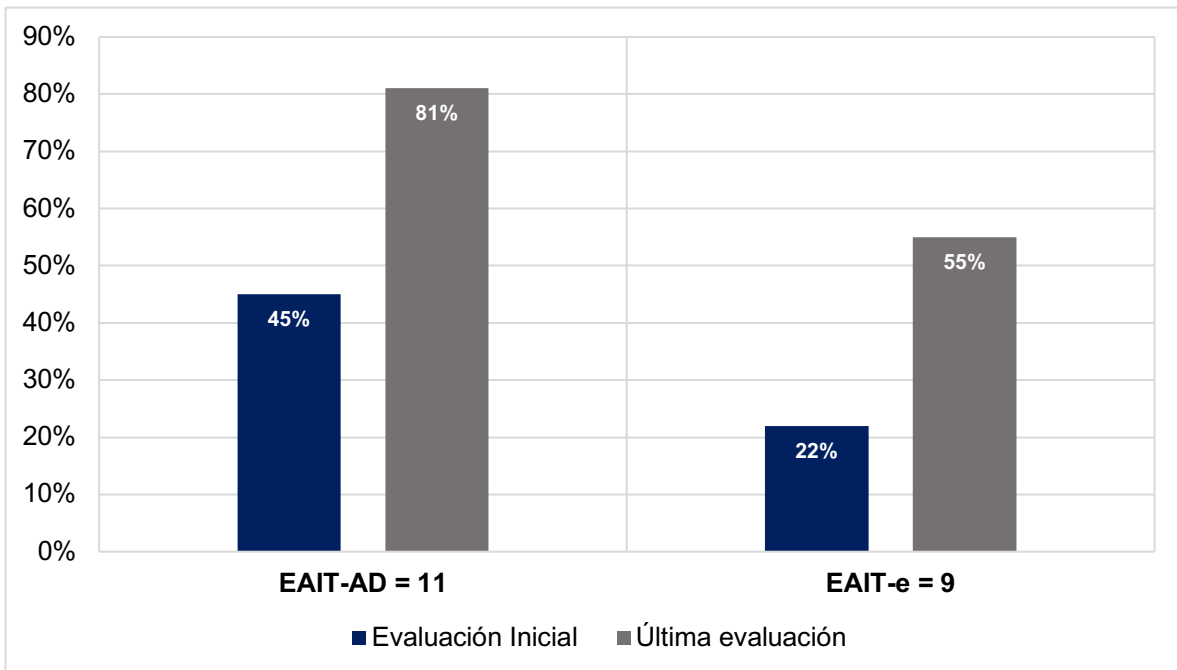
En la última evaluación, el grupo *NO-PSEN1* mantuvo la mayor frecuencia de SN, esta vez seguido del grupo A431E y por último el grupo *PSEN1-O*. Los síntomas más frecuentes en ese momento fueron ansiedad e irritabilidad, y a estos se sumaron apatía y síntomas motores (**Figura 14**).



**Figura 14.** Frecuencia de SNP en los grupos A431E, PSEN1-O y NO-PSEN1 durante su última evaluación

#### 4. SÍNTOMAS MOTORES

Todos los pacientes fueron evaluados mediante una exploración neurológica completa, con un mayor énfasis en el aspecto motor. En la **Figura 15** se representa el porcentaje de pacientes con EAIT-AD y EAIT que presentaron sintomatología motora durante la primera y la última evaluación. En el primer grupo un 45% reportaban alteraciones motoras al inicio y 81% al final. Por su parte, el segundo grupo presentó una frecuencia más baja de estos síntomas tanto al inicio como al final (22 y 55% respectivamente).

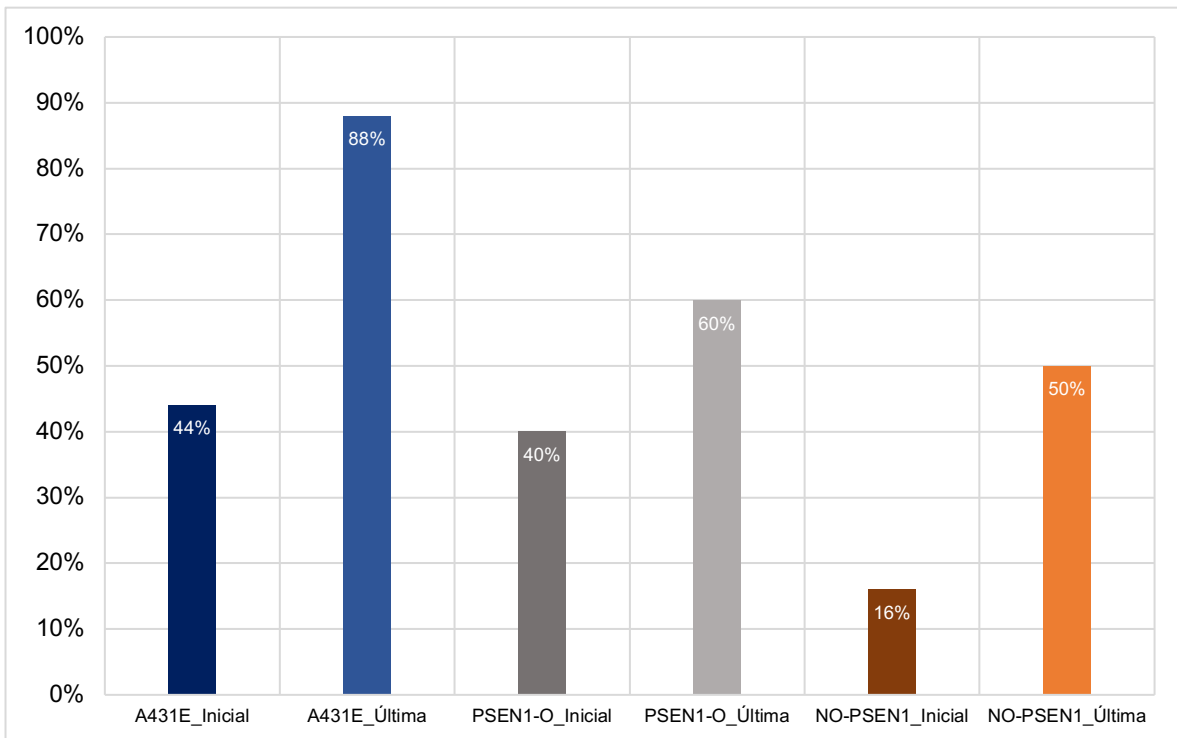


**Figura 15.** Porcentaje de pacientes con sintomatología motora en los grupos EAIT-AD y EAIT-e durante la primera y última evaluación

En la **Figura 16**, se representa el porcentaje de pacientes en cada grupo que presentaban síntomas motores en la primera consulta y los que desarrollaron algún síntoma motor relacionado con la progresión de su padecimiento.

En el grupo de pacientes con la variante A431E se documentó que un 44% de los participantes tenían manifestaciones motoras desde la evaluación inicial, y este porcentaje se duplicó tras la última evaluación, resultando en un 88% de participantes con síntomas motores. Los síntomas más característicos en este grupo fueron marcha espástica y rigidez.

Por su parte en el grupo *PSEN1-O*, el 40% de los pacientes tuvo algún síntoma motor desde la primera evaluación y el 60% en la última evaluación. En este grupo las alteraciones más frecuentes fueron bradicinesia y alteraciones en la marcha.



**Figura 16.** Porcentaje de pacientes con síntomas motores en la primera y última evaluación acorde a su agrupación por tipo de variante genética

En la **Figura 17** se muestra el porcentaje de cada alteración motora identificada según la evaluación inicial o final y el tipo de variante genética.

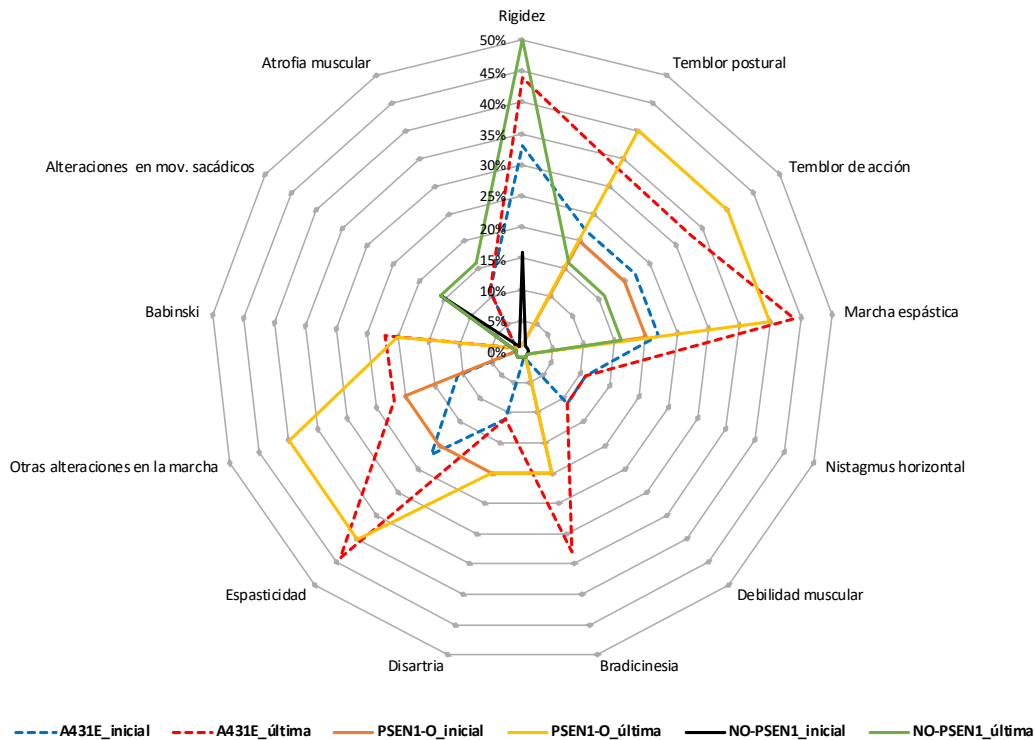


Figura 17. Porcentaje de síntomas motores según el tipo de variante genética

## 5. VARIANTES GENÉTICAS

### 5.1 Descripción de casos

#### Casos 1-9:

##### 5.1.1 Variante PSEN1; c.1292C>A p. (Ala431Glu)

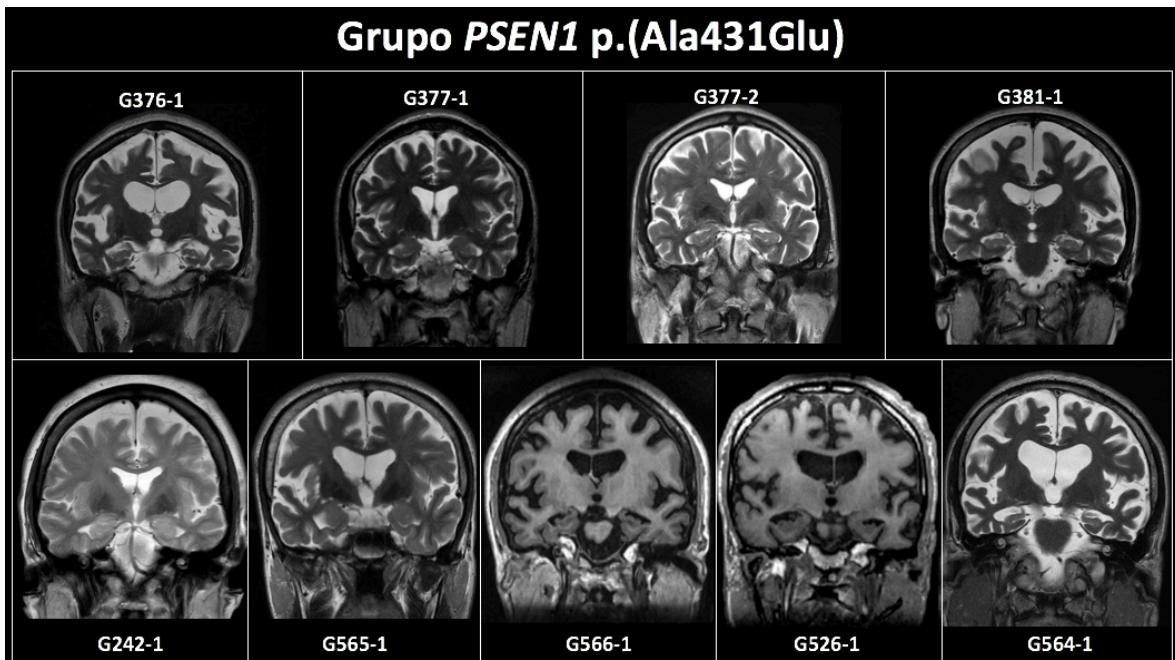
La variante c.1292C>A p. (Ala431Glu), reportada previamente en familias mexicanas provenientes de Jalisco, se encontró en el 45% del total de participantes y en el 64% de los casos positivos para una mutación patogénica en el gen *PSEN1* (n=9/14), lo que indica una elevada frecuencia de esta variante, en familias donde se observa un modelo de herencia autosómico dominante.

El fenotipo clínico de 8 de los 9 pacientes portadores de esta variante, fue compatible con enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EAIT). El otro caso

tenía EA atípica (afasia progresiva primaria variante logopénica). La edad promedio de inicio de síntomas en dichos pacientes fue de  $39.8 \pm 4.18$  años, la escolaridad promedio de 9.8 años y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta su primera evaluación fue de  $2.1 \pm 0.9$  años.

La media de desempeño cognitivo de este subgrupo evaluado por MMSE fue de  $10.1 \pm 2.3$ , reportando también un puntaje bajo en pruebas de fluencia verbal fonológica y semántica (4.5 y 3.8) respectivamente, de un esperado mínimo de 12, así como en la prueba Clock Drawing Test (media: 1) de un puntaje máximo de 4. Aunado a lo anterior, este subgrupo mostró una dependencia más temprana para la ejecución de actividades instrumentadas de la vida diaria, evaluadas con el cuestionario FAQ (*Functional Activities Questionnaire*), se observó una elevada frecuencia de sintomatología neuropsiquiátrica, principalmente depresión, ansiedad e irritabilidad, así como sintomatología motora y epileptiforme (rigidez, temblor de acción y postural, marcha espástica y mioclonías). (**ver Anexo 1, Tabla 13**)

En relación con los estudios de neuroimagen realizados a dichos pacientes (RMN), se documentaron como hallazgos que en la secuencia T1, en los cortes axial y coronal mostraban un patrón de atrofia parieto-temporal, con involucro moderado de la corteza frontal e hipocampal asimétrico, con predominio izquierdo. Asignándoles un puntaje de 2 en la escala MTA (*por sus siglas en inglés medial temporal atrophy*). En la secuencia T2-FLAIR se documentaron lesiones puntiformes hiperintensas alrededor de las astas frontales de los ventrículos laterales (*Fazekas:2*), (**Figura 18**)



**Figura 18.** Resonancia magnética cerebral de pacientes con EAIT-AD, portadores de la variante A431E del gen *PSEN1*

**Caso 10:**

**ID: G312-1 (PLR)**

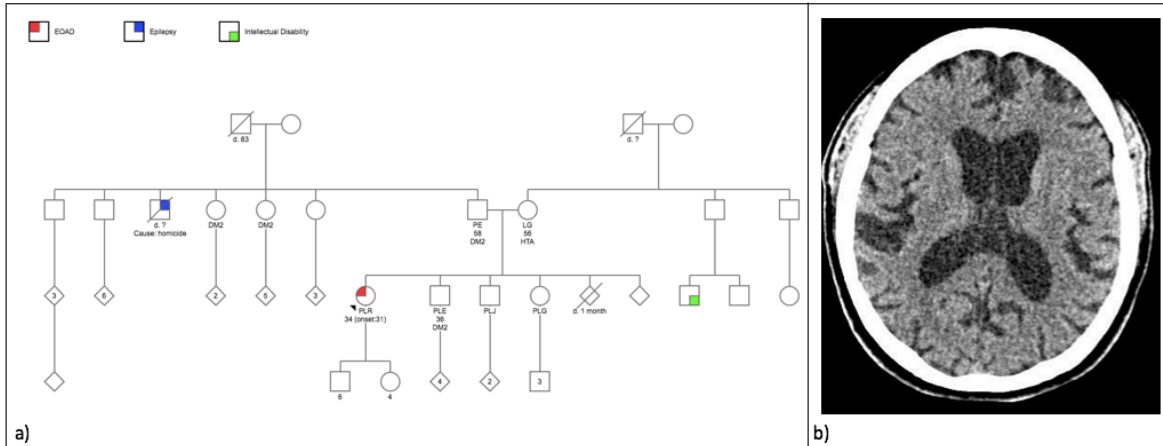
**5.1.2 *PSEN1*; c.349C>G, p. (Pro117Ala)**

+ ***GRN***; c.1562G>A, p. (Cys521Tyr)

+ ***SORL1***; c.6289G>A, p. (Val2097Ile)

+ ***PSEN2***; c.185G>A p. (Arg62His)

Se reporta el caso de una mujer de 37 años sin antecedentes familiares de demencia, y con fenotipo clínico de EAIT (inicio a los 35 años), portadora de la variante c.349C>G, p. (Pro117Ala) en el gen *PSEN1*. El perfil de funcionamiento cognitivo en este caso, fue notablemente deficiente en relación con la edad de la paciente, y para el tiempo de evolución de la enfermedad (*tabla 9*). En cuanto a los síntomas conductuales evaluados por el NPI, se documentó la presencia de ansiedad y conducta motora aberrante, siendo estas sus manifestaciones neuropsiquiátricas predominantes. Por otro lado, se identificaron varios síntomas motores, que limitaban considerablemente su nivel de autonomía, entre estos; temblor de acción y postural, rigidez, disartria, y marcha atáxica. (**ver Anexo 1, Tabla 14**). Los hallazgos de neuroimagen, se describen al pie de la **Figura 19**.



**Figura 19. a)** Genealogía de paciente con el ID G312-1, quien es portadora de la variante (c.349C>G), p. (Pro117Ala) en el gen *PSEN1*. No se reportan antecedentes familiares de demencia, únicamente un caso con epilepsia y otro con discapacidad intelectual, **b)** Tomografía simple de cráneo, donde se observa disminución de volumen cortical generalizado, con predominio a nivel de los giros frontal superior y medial, así como en la corteza temporal. Se observa también aumento del espacio subaracnoideo a nivel de las astas frontales de los ventrículos laterales.

Adicionalmente en esta paciente se documentó la presencia de dos variantes tipo VUS, localizadas en los genes de *GRN* c.1562G>A, p. (Cys521Tyr) y en *SORL1* Variante; c.6289G>A, p. (Val2097Ile)

## **Caso 11:**

### **ID: G383-1 (MRLB)**

#### **5.1.3 *PSEN1*; c.1241T>C, p. (Ile414Thr)**

La variante c.1241T>C, p. (Ile414Thr) del gen *PSEN1*, se identificó en un hombre de 55 años (ID: G383-1), cuya edad estimada al inicio de los síntomas, fue de 48 años. Tres de sus familiares, dos de los cuales actualmente se encuentran finados, contaban con el mismo fenotipo clínico, el cual se hizo evidente a una edad promedio de 60 años, presentando una sobrevida de (6 ± 1.5) años (**Figura 20**).

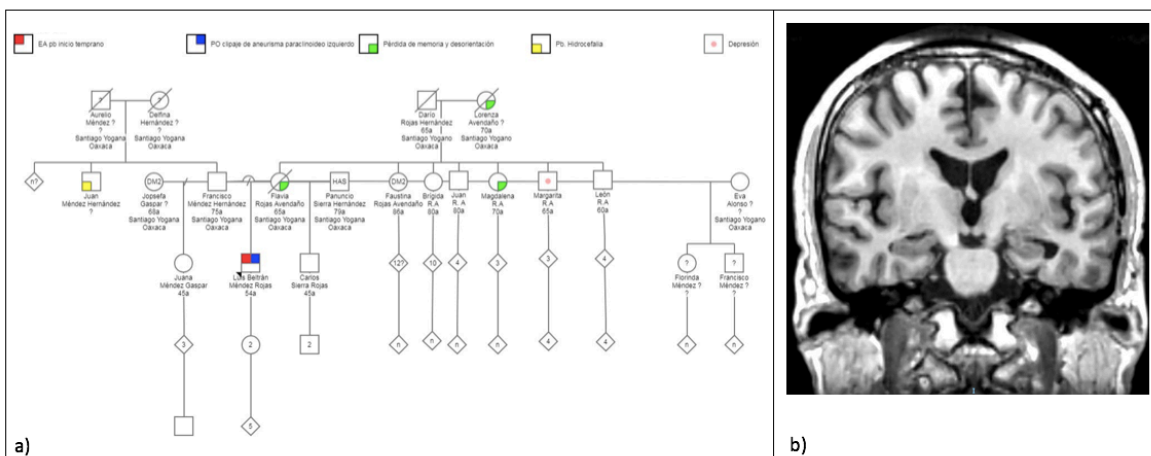
Pese a los 7 años de evolución del caso índice, la severidad, los síntomas cognitivos y la pérdida de funcionalidad era moderada (MMSE:15/30, FAQ:22/30), por lo que, al momento de su última evaluación, preservaba una total autonomía para la ejecución de actividades básicas de la vida diaria (ABVD). Los síntomas neuropsiquiátricos reportados en el NPI fueron depresión, ansiedad, irritabilidad,



apatía, agitación psicomotriz y alteraciones en la conducta alimentaria. Adicionalmente se documentó somnolencia diurna, roncopatía, apnea y sueño no reparador (**ver Anexo 1, Tabla 14**)

**G383-1**

***PSEN1*: c.1241T>C, p. (Ile414Thr)**



**Figura 20. a)** Genealogía de paciente con el ID G383-1, quien es portador de la variante; c.1241T>C, p. (Ile414Thr) en el gen *PSEN1*. Tres de sus familiares se reportaron afectados por el mismo fenotipo clínico (madre, tía materna y abuela9. **b)** Resonancia magnética de encéfalo, en la que se observa disminución de volumen cortical generalizado, con predominio a nivel de la corteza temporal e hipocámpal bilateral con discreta asimetría izquierda (MTA-D: 1, MTA-I: 2).

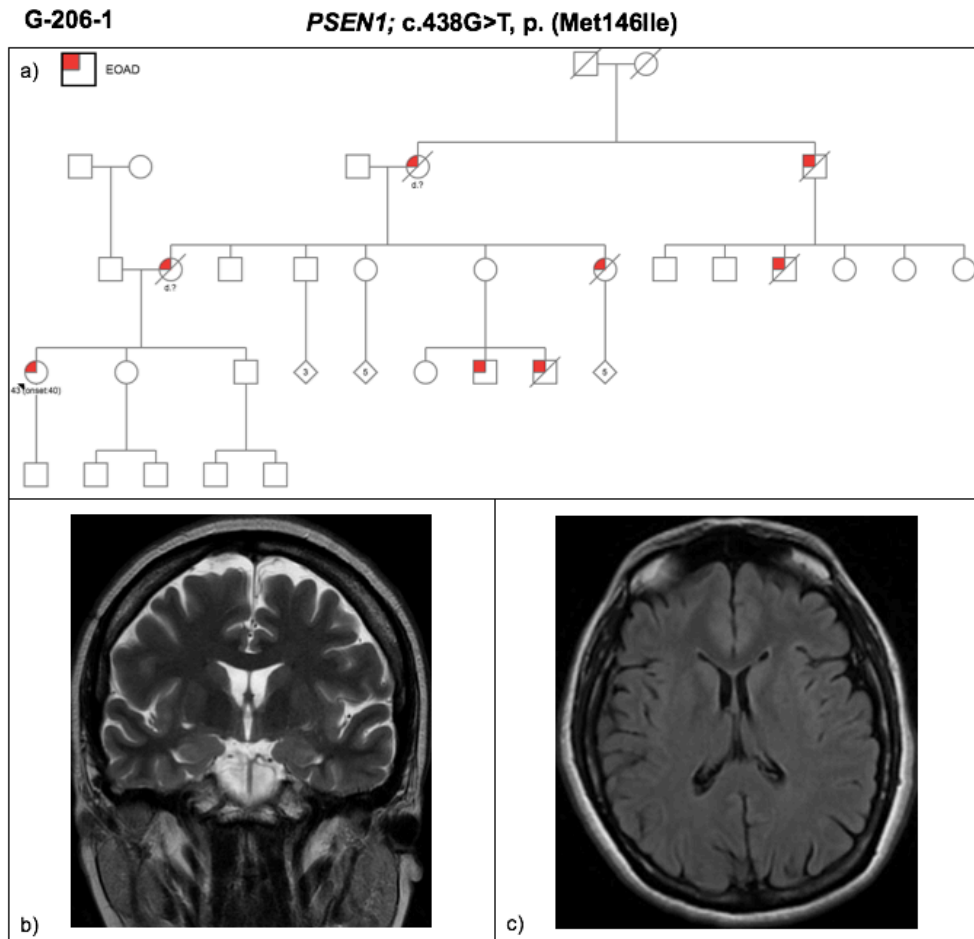
## **Caso 12:**

**ID: G206-1 (OMMC)**

### **5.1.4 *PSEN1*; c.438G>T, p. (Met146Ile)**

Se documenta el caso de una mujer portadora de la variante p. Met146Ile (c.438G>T) en el gen *PSEN1*, de 43 años de edad, quien inicio el padecimiento a los 40 años y cuenta con patrón de herencia autosómico dominante (7 familiares afectados por el mismo fenotipo). La evolución del cuadro clínico ha sido insidiosa y ha mostrado un predominio de afección cognitiva, hasta el momento con un nivel de severidad moderada (MMSE:14/30), sin disfunción motora u otras alteraciones neurológicas, únicamente acompañado de depresión, apatía e irritabilidad (**ver Anexo 1, Tabla 14**). En la imagen cerebral por RMN no se identificó un patrón específico de atrofia cortical o una disminución considerable del volumen

hipocampal, tampoco se evidenciaron hiperintensidades en la sustancia blanca (WMH) (**Figura 21**).



**Figura 21. a)** Genealogía de paciente con el ID G206-1, quien es portadora de la variante; c. 438G>T, p. (Met146Ile) en el gen *PSEN1*. Siete de sus familiares se reportaron afectados por el mismo fenotipo clínico, el individuo estudiado es el caso es el más recientemente diagnosticado en la familia. **b)** Resonancia magnética de encéfalo. En el corte coronal T2 FLAIR, y Axial FSPGR se observa una mayor profundidad de surcos y cisuras de manera generalizada, sin un patrón de atrofia predominante. A nivel hipocampal sólo un discreto aumento de la cisura coroidea bilateral (MTA:1). Sin evidencia de hiperintensidades en la sustancia blanca.

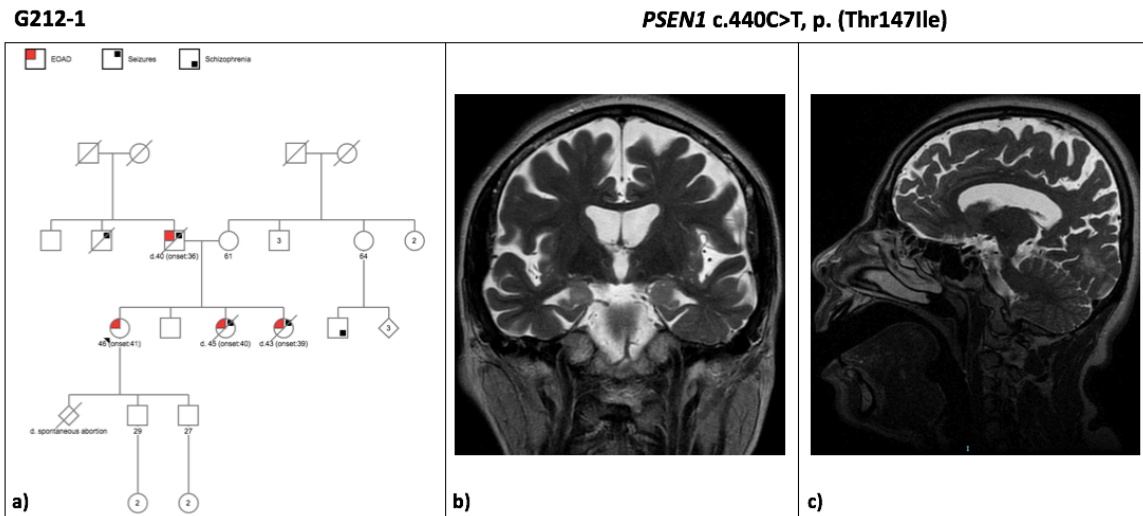
### Caso 13:

**ID: G212-1 (CHAA)**

#### **5.1.5 PSEN1; c.440C>T, p. (Thr147Ile)**

Se reporta el caso de una mujer de 46 años de edad con EAIT-AD portadora de la variante c.440C>T, p. (Thr147Ile) en el gen *PSEN1*, quien inicio su padecimiento a los 41 años. Tres de sus familiares actualmente finados presentaron el mismo diagnóstico (edad promedio al inicio de los síntomas 38.3 años), el cual se acompañó de crisis convulsivas desde una etapa temprana de la enfermedad y tuvo una progresión de tan solo 4 años (**Figura 22**).

El grado de deterioro cognitivo en la paciente evolucionó a un nivel severo en un lapso de 5 años (MMSE:3/30), y tuvo una afeción predominante de la memoria episódica, el lenguaje y las habilidades visoespaciales, acompañados también de otros síntomas como agitación, depresión, ansiedad, apatía, alteraciones en la conducta alimentaria y un nivel de dependencia funcional moderado. Hasta el momento, no se ha documentado sintomatología motora o crisis convulsivas en la paciente (**ver Anexo 1, Tabla 14**).



**Figura 22. a)** Genealogía de paciente con el ID G212-1, quien es portadora de la variante; c.440C>T, p. (Thr147Ile) en el gen *PSEN1*. Tres de sus familiares, actualmente finados, se reportaron afectados por el mismo fenotipo clínico + crisis convulsivas (padre y 2 hermanas), dos familiares más (tío

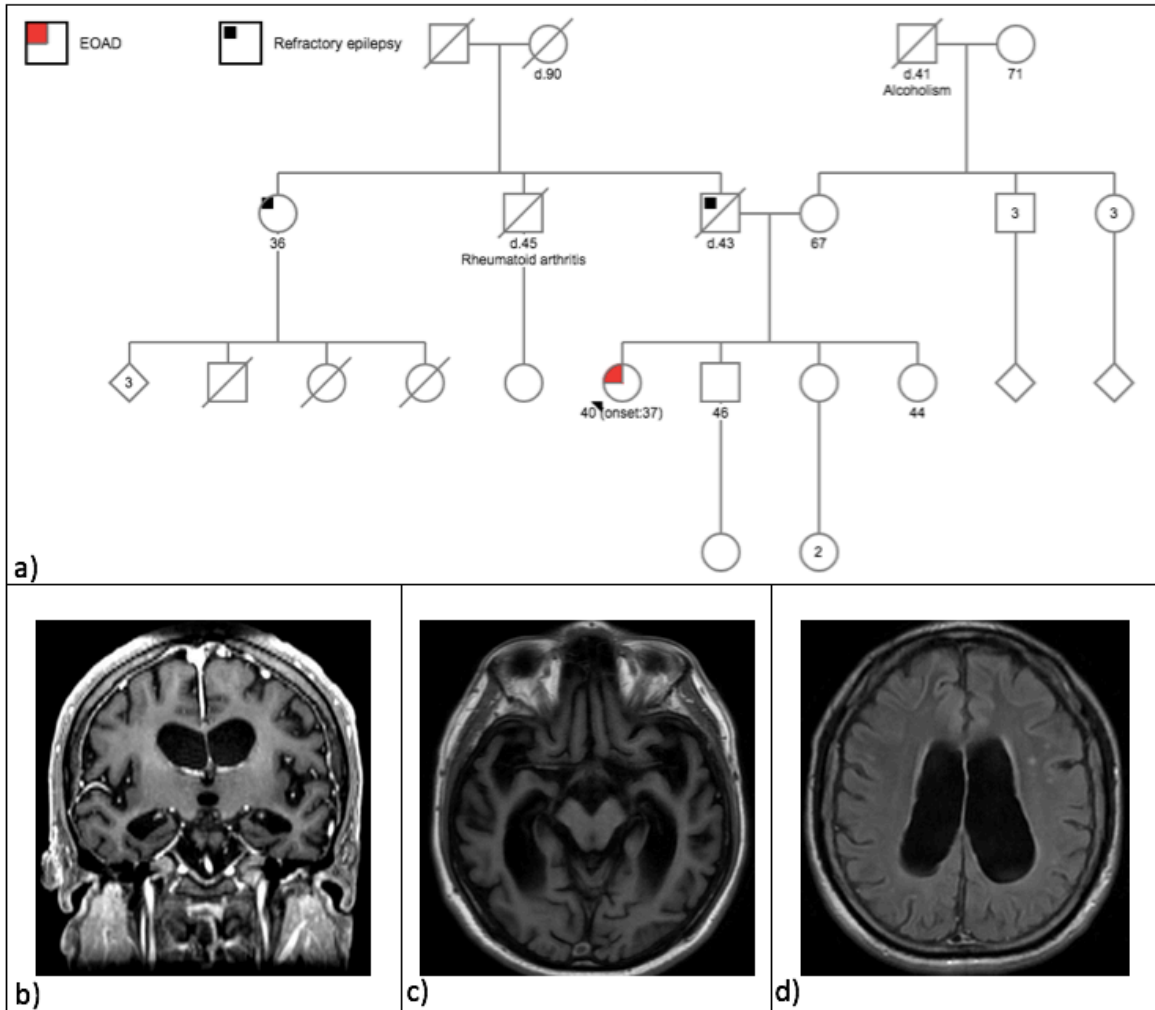
paterno y primo materno), con antecedente de epilepsia y esquizofrenia, respectivamente. **b)** Resonancia magnética de encéfalo, que en el corte coronal ponderado en T2, muestra datos de atrofia en corteza frontal y temporal bilateral, con involucro de ambos hipocampos. Se observa también discreto aumento del espacio subaracnoideo a nivel de región insular izquierda. **c)** Corte sagital ponderado en T2, donde se aprecia además pérdida de volumen a nivel de corteza parietal izquierda.

#### **Caso 14:**

**ID: G214-1 (MTA)**

##### **5.1.6 *PSEN1*; c.704T>C, p. (Leu235Pro)**

Se reporta a un hombre de 40 años portador de la variante c.704T>C, p. (Leu235Pro) en el gen *PSEN1*, quien inicio su padecimiento a los 37 años. El paciente en cuestión, pasó de un nivel de deterioro cognitivo moderado a severo en un lapso de 3 años (MMSE:17→7), aunado a una dependencia total para actividades de la vida diaria. Así también, al momento de su última evaluación se documentaron síntomas como apatía, irritabilidad, insomnio, temblor de acción, espasticidad en miembros inferiores, marcha inestable y mioclonías. (**ver Anexo 1, Tabla 14**). La genealogía del paciente y la descripción de su estudio de neuroimagen se encuentran en la **Figura 23**.

**G214-1*****PSEN1* c.704T>C, p. (Leu235Pro)**

**Figura 23. a)** Genealogía de paciente con el ID G214-1, quien es portador de la variante; c.704T>C, p. (Leu235Pro) en el gen *PSEN1*. Se trata de un caso único en la familia con diagnóstico de EOAD. En sus antecedentes familiares, sólo se reporta que el padre falleció a los 43 años, y contaba con diagnóstico epilepsia refractaria a tratamiento, al igual que su tío paterno, quien al día de hoy tiene de 36 años. **b)** Resonancia magnética de encéfalo, en el corte coronal T1 + contraste, se observan datos de atrofia severa de la corteza temporal, insular e hipocámpal bilateral, con discreto predominio izquierdo (MTA: 3). Se observa también aumento de la talla ventricular a nivel de las astas frontales de los ventrículos laterales. **c)** Corte Axial T1 FLAIR, donde se aprecia un notable adelgazamiento de ambos lóbulos temporales, además de atrofia hipocámpal bilateral. **d)** Corte Axial ponderado en T2 FLAIR, donde se observan lesiones hiperintensas puntiformes a nivel del giro frontal inferior izquierdo, así como una señal hiperintensa confluyente a nivel periventricular.

## **Casos 15-20:**

### **5.1.7 Otras variantes de significado clínico incierto en genes relacionados con neurodegeneración**

En los pacientes de grupo EAIT-e, se identificaron 11 variantes de significado clínico incierto (VUS) en los siguientes 10 genes; *SPG11*: c.3274C>T, p.(Pro1092Ser), *ANO5*: c.1627dupA, p.(Met543AsnfsTer11), *TYROBP*: c.296C>T, p.(Ser99Leu), *ALS2*: c.508G>A, p.(Glu170Lys), *WASHC5*: c.2836G>A, p.(Glu946Lys), *ABCA7*: c.4886C>T, p.(Ser1629Leu) y c.5855C>G, p.(Pro1952Arg), *TOMM40*: c.334C>T, p.(His112Tyr) *CLU*: c.973C>T, p.(Arg325Trp), *ATP7B*: c.497G>A, p.(Arg166Gln) y *USH2A*: c.1000C>T, p.(Arg334Trp). En conjunto la frecuencia de estas variantes obtenida de la base de datos EXAC es de 0.010, y el promedio de 0.0008. Los síntomas clínicos de este grupo de pacientes se encuentra en **(Anexo 1, Tabla 15)**

## **X. DISCUSIÓN**

Reportamos el cuadro clínico y los datos obtenidos a través del análisis genómico de 20 pacientes con diagnóstico clínico de “probable” EAIT-AD y/o EAIT-e, procedentes de la clínica de demencias del INNN.

Identificamos que 14 de estos pacientes eran portadores de variantes de cambio de aminoácido “posiblemente patogénicas” en el gen *PSEN1* acorde con la clasificación del ACMG (American College of Medical Genetics), de las cuales 9 correspondían a la variante p. Ala431Glu (mutación Jalisco), y 5 a variantes distintas en el mismo gen. En los seis pacientes restantes sólo se identificaron variantes VUS en genes relacionados con neurodegeneración y tal como anticipamos, en el 55% de todos los participantes se documentó un patrón de herencia autosómico dominante.

Por otra parte, en 16 de los 20 pacientes (80%), incluidos aquellos con variantes patogénicas en *PSEN1*, se identificó más de una variante de significado clínico

incierto (VUS) en los genes *ANO5*, *TYROBP*, *ALS2*, *WASHC5*, *ABCA7*, *TOMM40*, *CLU*, *ATP7B* y *USH2A* lo que podría contribuir a la explicación de algunos síntomas.

Es importante recalcar que la mayor parte de publicaciones en genética de las DIT, se centran en el estudio de las formas familiares, dejando a un lado los casos esporádicos, por lo que, en esta última población de estudio, existe poco conocimiento respecto a la caracterización del sustrato molecular subyacente. Por este motivo, decidimos incluir de manera mas o menos equilibrada ambos fenotipos (EAIT-AD y EAIT-e) en el estudio. En el grupo EAIT-e, identificamos que 3 de los 9 pacientes, eran portadores de una variante patogénica en el gen *PSEN1*, siendo estas; c.1241T>C,p.(Ile414Thr), c.704T>C,p.(Leu235Pro), c.349C>G,p.(Pro117Ala). Por otro lado documentamos el caso de una paciente portadora de 2 variantes en el gen *AARS2*, relacionadas con leucodistrofia progresiva, la primera estas; c.2864G>A, p.(Trp955Ter) clasificada como patogénica y la siguiente; c.1036C>A, p.(Pro346Thr) con significado clínico incierto. Todas las variantes identificadas han sido reportadas en la literatura internacional, con excepción de p. Ile414Thr (c.1241T>C), sin embargo, en referencia a esta última variante, existe el reporte de la variante p. Ile416Thr, la cuál genera el mismo cambio de aminoácido y ha sido clasificada como patogénica.

**Variables sociodemográficas:** En nuestra muestra de pacientes con EAIT, el sexo, el nivel de escolaridad, así como el estado civil, no afectaron el curso clínico de la enfermedad, contrario a lo descrito en EA esporádico de inicio tardío; en el que el control de factores de riesgo es fundamental para la prevención y manejo temprano de la enfermedad.

Por su parte, la edad de inicio de los síntomas en los pacientes con EAIT-AD fue más temprana que los casos esporádicos. De acuerdo con **Sun et al. 2017**, la edad media al inicio de los síntomas (EMIS), es un indicador sugestivo de gravedad y progresión de la enfermedad, por lo tanto, entre más temprana sea EMIS, existe una mayor probabilidad de ser portador de una mutación más perjudicial en genes como *PSEN1* y, por lo tanto, de desarrollar una enfermedad más debilitante.

Uno de los ejemplos más llamativos en nuestra muestra es el caso de la paciente (ID: G312-1), quien fue nuestra paciente más joven y es portadora de la mutación NM\_000021.4:c.349C>G (p.Pro117Ala). Esta paciente no contaba con antecedentes familiares de demencia, debutó a los 34 años, y en tan solo 3 años sus síntomas progresaron hasta el deterioro cognitivo global (MMSE:4/30), el cual abarcaba los dominios cognitivos como la memoria, lenguaje, atención, cálculo, habilidades visoespaciales y funciones ejecutivas. A su vez presentaba numerosos síntomas neuropsiquiátricos como; agitación psicomotriz, ansiedad, irritabilidad y cambios en la conducta alimentaria (hiporexia), lo que en conjunto contribuyó a la pérdida total de autonomía. A nivel de neuroimagen, a la paciente se le realizó un estudio funcional con 18-F FDG PET/CT, en el que se observó una disminución generalizada en la captación de este radiotrazador, involucrando en un orden decreciente a la corteza parietal, temporal y frontal.

Estos hallazgos muestran un contraste importante con lo observado a través de la neuroimagen estructural, ya que si bien resultan notables los datos de atrofia en las regiones corticales descritas, estos no son tan llamativos como el nivel de hipometabolismo observado a través de la imagen molecular, lo cual se traduce en una mayor pérdida sináptica, como antesala a la muerte neuronal (atrofia), que resulta de la progresión del proceso neurodegenerativo.

**Variables cognitivas:** Tal como se ha reportado en la literatura, pudimos corroborar que nuestros pacientes con EAIT-AD tuvieron un curso clínico más agresivo, un mayor solapamiento de los síntomas y en pocos años, presentaron dependencia funcional.

Por su parte, los pacientes con la variante A431E (variante Jalisco) tuvieron un curso clínico más veloz y agresivo que aquellos en los que se identificaron otras variantes, lo cual se evidenció en sus puntajes de MMSE, FVS, FVF y CDT. Asimismo, la evolución de los familiares (revisada en los antecedentes clínicos), resultó similar a la de los casos índice, lo sugiere una mayor severidad del cuadro clínico y en



consecuencia una tasa más baja de éxito de los abordajes farmacológicos y no farmacológicos.

Si bien, la mayor parte de los pacientes con la variante A431E cursaron con deterioro cognitivo de predominio mnésico-atencional, en una de las pacientes se identificó un cuadro clínico compatible con EA atípica (afasia progresiva primaria variante logopénica), por lo que el ser portador de esta variante no excluye la posibilidad de presentar un cuadro atípico como el mencionado, o de otra índole; (ej. predominio visuoespacial “atrofia cortical posterior”) **(Méndez 2017)**

**Síntomas neuropsiquiátricos:** Tanto en nuestra muestra, como en la revisión de literatura, destaca una importante afección neuropsiquiátrica de los pacientes con EAIT-AD **(Tang et.al. 2016)**. En este grupo de pacientes, los síntomas más frecuentes durante su primera evaluación fueron; depresión, ansiedad e irritabilidad. Sin embargo, tras su última evaluación, se documentó que un menor número de pacientes presentaron estos mismos síntomas, aunque de manera llamativa se agregó una mayor frecuencia de disfunción motora. Dichos hallazgos podrían atribuirse a la relativa eficacia de los tratamientos farmacológicos, así como a la progresión de la enfermedad (mayor compromiso cortical y disfunción sináptica).

**Síntomas motores:** En nuestra muestra de pacientes, reportamos un mayor compromiso motor que lo descrito para pacientes con EA de inicio tardío. Asimismo, estas alteraciones se encontraron con mayor frecuencia en los casos de EAIT-AD en comparación con las formas esporádicas. Tal como sugieren **Tang et.al. 2016 y Ryan et.al 2016**, la mayor parte de pacientes con variantes en *PSEN1* presentan este tipo de manifestaciones y en nuestros casos, destacaron los pacientes portadores de la variante A431E; en quienes se identificó una elevada frecuencia de paraparesia espástica y rigidez, lo cual coincide con lo reportado en otras series **(Murell et al. 2016)**.

En estudios como los de **Mandujano, R.A et al. Parker et al 2019**, se ha reportado que este tipo de manifestaciones clínicas además de ser frecuentes, pueden estar

presentes desde fases preclínicas o en estadios tempranos de la enfermedad, y en un porcentaje considerable de pacientes, estos síntomas pueden ser más evidentes y discapacitantes en comparación con el grado de deterioro cognitivo.

Cabe señalar, que este supuesto es atribuido a sujetos que son portadores de variantes en el gen *PSEN1* localizadas después del codón 200 (ej. A431E), quienes además de presentar una mayor frecuencia y severidad de la disfunción cognitiva y motora, presentan un impacto notable en el curso clínico, en el tipo de manifestaciones neuropsicológicas y neurológicas, hallazgos histopatológicos y en la extensión de las hiperintensidades en la sustancia blanca evaluadas mediante neuroimagen. (**Mann et al., 2001; Ryan and Rossor, 2010; Ryan et al., 2015; Ringman et al., 2016; Shea et al., 2016; Tang et al., 2016**).

En relación con lo anterior, pudimos evidenciar que 44% (4/9) de nuestros pacientes portadores de la variante A431E (mutación Jalisco), presentaban manifestaciones motoras desde su primera evaluación, y este porcentaje se elevó a 88% (8/9) tras su última revisión, para la cual habían transcurrido en promedio 3 años. En los portadores de esta variante, las alteraciones motoras más frecuentes fueron marcha espástica y rigidez (44%), seguidas de bradicinesia y temblor (33%), en el contexto de un cuadro de deterioro cognitivo multidominio.

Por su parte, en **Mandujano, R.A et al. 2019**, se describió a una familia en la que 3 portadores de la variante A431E mostraban datos de paraparesia espástica (PE) como manifestación clínica principal. Llamativamente, sólo el caso índice presentaba síntomas cognitivos compatibles con un trastorno neurocognitivo mayor no amnésico (predominio visuoespacial), el cual clínicamente era menos severo que la PE, sugiriendo así, que en algunos casos los SM pueden preceder a la aparición de las manifestaciones cognitivas (fase preclínica).

En otros trabajos como el de **Parker et al. 2019**, se describe el caso de un paciente de 35 años, homocigoto para la variante A431E, quien también presentaba PE como

manifestación motora principal. Este paciente, tuvo un inicio más temprano de los síntomas y una progresión más acelerada hacia una fase severa del cuadro cognitivo y motor (6 meses). Un hallazgo adicional en este caso, fue la presencia de trastorno del sueño REM, el cual no se documentó en ninguno de nuestros pacientes evaluados.

La frecuencia de síntomas motores reportados en nuestro estudio, y en los mencionados previamente (**Mandujano, R.A et al; Parker et, al 2019**) contrastan con el de **Vöglein, J., et al. 2019**, en el que se evaluaron a 49 pacientes sintomáticos portadores de variantes en el gen *PSEN1* (post codón 200), y se documentó que la alteración motora más frecuente fue *bradicinesia*, y en los portadores asintomáticos; *disfunción cerebelosa*, traducida clínicamente como disdiadococinesia.

**Estudios de neuroimagen e imagen molecular:** Por otra parte, en los pacientes con EAIT-AD y en especial en los portadores de variantes en el gen *PSEN1*, además de las características clínicas ya descritas, se han reportado algunos hallazgos en estudios de neuroimagen estructural y a nivel histopatológico tales como; hiperintensidades en la sustancia blanca periventricular (WMH), pérdida de volumen de la sustancia blanca y ensanchamiento de los espacios de Virchow-Robin (V-RS), depósito de amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos, angiopatía amiloide cerebral (CAA), y placas amiloides difusas en forma de algodón (**Mandujano, R.A et al. 2019**).

En conjunto, estos estudios de neuroimagen han planteado la posibilidad de que estas variantes en *PSEN1* tengan un efecto deletéreo sobre la integridad y las funciones de la sustancia blanca, así como de la función sináptica en áreas de la corteza motora primaria y suplementaria (**Mandujano, R.A et al. 2019, Ringman, J. M. 2007, Soosman, S. K. 2016**)

Así también, en algunos estudios funcionales como la tomografía por emisión de positrones con compuesto B de Pittsburg ( $^{11}\text{C}$ -PIB PET), se ha evidenciado que además del depósito amiloide en las regiones corticales habituales (parietal-temporal-hipocampal), estos pacientes presentan un depósito considerable de  $\beta\text{A}$  en estructuras subcorticales (núcleos basales). Denotando así, que los síntomas motores podrían ser resultado de disfunción neuronal inducida directamente y/o de un mecanismo de neurodegeneración regional mediada por patología tau y que podrían aparecer hasta 10 años antes de la edad esperada del inicio de los síntomas cognitivos **(Bateman et al 2012, Vöglein, J. 2019)**.

Respecto a los patrones de atrofia observados en nuestra muestra, la mayor parte de pacientes presentaban un patrón de afección parieto-temporal, sin embargo, se destacan los siguientes hallazgos:

- A nivel estructural (RMN) se documentó un mayor grado de atrofia a nivel de la corteza parieto-temporal con relativa preservación a nivel temporal mesial **(Méndez 2017)**; coincidente con la menor carga de afección hipocampal en las formas tempranas de EA.
- Los patrones de atrofia y la severidad de la misma, son superiores a lo esperado para la edad de los pacientes y para el tiempo de evolución. Destaca el caso de la paciente con el genotipo Pro117Ala, quien, a los 37 años y con 2 años de evolución presentaba atrofia generalizada (involucro parieto-temporo-frontal). Cabe señalar que esta paciente además de ser portadora de una variante patogénica en *PSEN1*, lo era para una variante VUS en el gen *GRN*, relacionado con el fenotipo de DFT, lo cual podría contribuir a la mayor afección descrita.
- Los pacientes portadores de la variante Jalisco muestran mayor número de hiperintensidades en la sustancia blanca periventricular y ensanchamiento de los espacios de Virchow-Robbin. Asimismo, en todos los pacientes observamos compromiso frontal, lo cual podría influir en un mayor deterioro conductual.
- *Las variantes del PSEN1* localizadas después del codón 200, condicionan una mayor afección cortical, así como un compromiso notable de la sustancia blanca

y estructuras subcorticales (síntomas atípicos y disfunción motora) (**Ryan et.al. 2016**)

**Variables genéticas:** a continuación, se describen las implicaciones biológicas de estas variantes y su evidencia clínica documentada en la literatura internacional:

***PSEN1* Variante c.1292C>A p. (Ala431Glu) ("Mutación Jalisco"):** esta variante se localiza en el exón 12 del gen *PSEN1*, en un sitio moderadamente conservado, y origina un cambio del aminoácido alanina por ácido glutámico en la posición 431. Este cambio se ha relacionado con un incremento en los niveles de  $\beta$ A-42 en plasma de personas asintomáticas, así como con una disminución en los niveles de  $\beta$ A-42 en líquido cefalorraquídeo, resultando en una relación disminuida de la ratio  $\beta$ A-42/ $\beta$ A-40 (**Ringman et al., 2012**). Por otro lado, esta mutación genera un efecto negativo en la actividad de enzimas como la MAO-A (monoaminoxidasa-A), incrementando su actividad en células hipocampales HT-22 (**Pennington et al., 2011**), esto podría justificar por qué los pacientes portadores de esta mutación, tienen una elevada frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos como depresión. En el 45% de los pacientes con se identificó la variante p. Ala431Glu del gen *PSEN1*, lo cual sugiere una importante contribución de la variante a la de dicha variante al fenotipo EOAD-F, en población mexicana. Considerando las descripciones publicadas de pacientes con esta variante (**Yescas P et al., Murrell et al. 2006**) y las incluidos en este estudio, podemos resaltar las siguientes características de este fenotipo:

- Las familias de estos pacientes provienen principalmente de ciertas regiones de Jalisco y Michoacán.
- La enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico dominante, por lo que se pueden encontrar dos o más generaciones afectadas.
- La edad de presentación suele ser temprana (edad media 35-45 años).

- En el cuadro clínico, los pacientes, además del deterioro cognitivo primordialmente mnésico, pueden presentar otros síntomas neuropsiquiátricos (depresión y ansiedad) y sintomatología motora y epileptiforme (rigidez, temblor de acción y postural, marcha espástica y mioclonías).
- La progresión de los síntomas suele ser notablemente rápida (media: 4 años), y se acompaña de una pérdida temprana de funcionalidad.
- A nivel de neuroimagen, suele observarse un patrón de atrofia parieto-temporal, con involucro moderado de la corteza frontal e hipocampal asimétrico, con predominio izquierdo, así como lesiones puntiformes hiperintensas o ligeramente confluentes alrededor de las astas frontales de los ventrículos laterales.

La identificación oportuna de estas características sociodemográficas, clínicas y de neuroimagen podrían facilitar la selección oportuna de pacientes para evaluación genética. Asimismo, abre la posibilidad de optimizar los recursos, al dirigir el diagnóstico genómico hacia un blanco específico. En este sentido, sugerimos un “screening molecular economizado” en la población mexicana que cumpla con las características mencionadas

***PSEN1 Variante; c.1241T>C, p. (Ile414Thr)***: se localiza en el exón 11 de este gen y afecta a un residuo altamente conservado en el octavo dominio transmembrana de la presenilina 1, confiere un cambio del aminoácido isoleucina por treonina en la posición 414. Hasta el momento no se cuenta con registro de esta variante en bases de datos como HGMD, NCBI, Mastermind, entre otras. Sin embargo, se han reportado variantes en regiones cercanas a esta; p. Ile408Thr (Tedde A. 2016) y p. Ile416Thr (Ramírez Aguilar 2009), y así como en estas variantes, cada algoritmo de predicción computacional (GERP, SIFT, PolyPhen2 HDIV, HVAR, MutationTaster,

FATHMM, MetaSVM, PROVEAN y REVEL) estableció una predicción “patogénica” de la variante.

***PSEN1* Variante c.438G>T, p. (Met146Ile):** La variante c.438G>T, p. (Met146Ile en e), localizada en el exón 5 del gen de *PSEN1*, y confiere un cambio de metionina por isoleucina en la posición 146, siendo el sitio de otras variantes relacionadas con la EA, tales como M146I (G> A) y M146I (G> C). Existen reportes de esta variante desde 2001. El primero de ellos, en una cohorte de 372 pacientes alemanes y estadounidenses, en la que sólo un paciente fue portador de dicha mutación, presentado un perfil de deterioro cognitivo muy semejante al de nuestra paciente, sin datos atípicos. En 2019, se evaluó el peptidoma  $\beta$ A de neuronas derivadas de células madre pluripotenciales inducidas de un paciente portador de la mutación M146I, y se logró documentar un incremento en la relación  $\beta$ A42/ $\beta$ A40 y  $\beta$ A42/ $\beta$ A38 en comparación con controles (**Arber et al., 2019**)

Las proporciones elevadas sugieren una actividad de carboxipeptidasa ineficiente, predisponiendo a las neuronas a acumular fragmentos de A $\beta$  más largos. Por otro lado, los resultados derivados de análisis de Western Blot han mostrado un alto grado de variabilidad en los niveles de proteína mutante, consistente con la estabilidad alterada de la proteína (**Arber et al., 2019**)

Así también, un estudio de microscopía crioelectrónica de la estructura atómica de la  $\gamma$ -secretasa unida a un fragmento de APP indica que *PSEN1* M146 wild-type contacta estrechamente con la hélice transmembrana de APP, con su cadena lateral que se extiende hacia el interior de la unión al sustrato poro (**Zhou et al., 2019**)

*PSEN1* M146I interrumpe la función del lisosoma y la autofagia, lo que conlleva a una alteración de la proteólisis lisosómica y al aclaramiento defectuoso del autofagosoma. Estos efectos parecen ser causados por la acumulación de fragmentos  $\beta$ -C-terminales de APP (**Hung y Livesey, 2018**).

***PSEN1* Variante; c.440C>T, p. (Thr147Ile):** La variante c.440C>T, p. (Thr147Ile), se encuentra en el exón 5 del gen *PSEN1* y confiere un cambio del aminoácido treonina por isoleucina en la posición 147. Esta variante se describió por primera vez en Francia (1999), en 4 familiares afectados durante tres generaciones, quienes presentaron sintomatología típica de la EA, y un inicio de los síntomas entre los 37 y los 46 años. Dado que el DNA de los familiares se encontraba disponible, fue posible evaluar la cosegregación de la mutación encontrada con la enfermedad. **(Campion D. Et al 1999).**

En 2015, se documentaron 4 portadores de esta variante en una familia estadounidense, en la que en total hubo 19 personas afectadas por la enfermedad de Alzheimer durante 5 generaciones, siendo este un patrón típico de herencia autosómica dominante. La edad de inicio del deterioro cognitivo fue muy temprana, entre los 20 y 30 años, y se acompañó de diversos síntomas como; afasia expresiva, espasticidad en los miembros inferiores, rigidez, disfagia, y deterioro motor secundario a mioclonías, lo cual sugiere un componente atípico de los síntomas. **(Denvir J. 2015)**

Recientemente está misma variante fue reportada en población asiática, específicamente en una mujer de 35 años proveniente de una muestra de 15 pacientes chinos no relacionados con EA familiar a los que se les realizó secuenciación de exoma completo. Al momento de estudio esta paciente presentaba síntomas típicos de enfermedad de Alzheimer, es decir un predominio de deterioro cognitivo de predominio amnésico. **(Jiang B. et al 2019).**

Se ha descrito el efecto biológico de esta variante usando proteínas purificadas para evaluar la habilidad de esta proteína mutante para escindir el sustrato APP-C99, y se encontró que se produce menos  $\beta$ A40, pero más  $\beta$ A42, lo que resultaría en un incremento por lo menos 2 veces mayor en la relación  $\beta$ A42/ $\beta$ A40 **(Sun L. 2017)**. Por otro lado, mediante microscopía electrónica de la estructura atómica de  $\gamma$ -secretasa unida a APP, se ha podido demostrar que *PSEN1* Thr147Ile se encuentra



en contacto estrecho con un fragmento de APP (**Zhou R. 2019**). El residuo contribuye a la unión con APP, pero no así con la proteína transmembranal NOTCH, la cual serviría como receptor de señales extracelulares (**Yang et al., 2019**). Por último, mediante análisis in silico, se le ha atribuido un efecto probablemente patogénico a esta mutación (**Denvir J. 2015**).

***PSEN1* Variante; c.704T>C, p. (Leu235Pro)**: esta variante se encuentra en el exón 7 del gen *PSEN1* y confiere un cambio de leucina por prolina en el codón 235. Esta mutación se reportó por primera vez en 1996 en una familia francesa con EA AD en la que la mutación segregó con la enfermedad, siendo 3 hermanos portadores heterocigotos de esta variante. La edad promedio para el inicio del deterioro cognitivo fue a los 32.5 años y el cuadro clínico predominante fue de deterioro rápidamente progresivo de la memoria y el lenguaje, así como la presencia de múltiples síntomas neurológicos desde la adolescencia tales como; crisis convulsivas tónico clónicas y mioclonías (**Campion D. et al 1996**). En un informe en el que se ampliaron los datos de la misma familia, se documentó la presencia de 5 miembros afectados durante 3 generaciones con una edad de inicio semejante (**Campion et al. 1999**). En 2001, se reportó nuevamente a un portador de esta variante, sin embargo, no se mencionan datos clínicos, demográficos o familiares adicionales (**Rogaeva et al., 2001**).

Por último, en 2005 se reportó a una mujer alemana de 32 años con diagnóstico de EOAD portadora de esta variante y con el antecedente familiar del mismo padecimiento en su madre, quien murió a los 34 y en quien se confirmó el diagnóstico mediante estudio histopatológico postmortem. Dados los reportes en pacientes franceses descritos previamente, y que el bisabuelo de la paciente tenía ascendencia francesa, los autores de este artículo han sugerido un posible efecto fundador para esta variante, lo cual hasta el momento no ha sido sustentado (**Finckh et al., 2005**).

El efecto biológico de esta variante ha sido documentado previamente mediante un ensayo in vitro en el que se utilizaron proteínas purificadas para evaluar la capacidad de la proteína mutante para escindir el sustrato APP-C99, encontrando que esta anula la producción de  $\beta$ A40 y reduce significativamente la producción de  $\beta$ A42 (**Sun et al., 2017**), pero aumenta la hiperfosforilación de tau y la pérdida de proteína sináptica (**Yang et al., 2012**). Por último, en un estudio histopatológico se documentó la presencia de características distintivas de la EA, tales como; una elevada densidad de placas amiloides y ovillos neurofibrilares en corteza cerebral y región hipocampal, así como espongiosis en la capa II de la corteza y ovillos en el locus coeruleus, núcleo basal de Meynert, septal y del rafé (**Campion et al. 1996**).

Es necesario mencionar que la mayor parte de pacientes, suelen contar con más de una variante (predominantemente VUS en otros genes), por lo que este aspecto podría influir en la heterogeneidad del fenotipo, tal es el ejemplo de pacientes con EAIT-AD (con síntomas conductuales prominentes), que son portadores de variantes patogénicas en *PSEN1* y adicionalmente en genes como *MAPT*, *GRN*, estos últimos, relacionados con el fenotipo de la demencia frontotemporal variante conductual (bvFTD), la variante no fluente de afasia progresiva primaria (APP-NF), o los fenotipos motores; parálisis supranuclear progresiva (PSP) y síndrome corticobasal (SCB).

***PSEN1* Variante (c.349C>G), p. (Pro117Ala)**: esta variante se localiza en el exón 5 del gen de *PSEN1* y confiere un cambio del aminoácido prolina por alanina en la posición 117. Se trata de una variante de cambio de aminoácido clasificada como “patogénica” de acuerdo con el ACGM, reportada por primera vez en el año 2007, en una familia en la que 3 de sus miembros presentaban datos clínicos de ataxia progresiva severa y demencia de inicio temprano (< 35 años) (**Anheim M et al. 2007**).

En relación al efecto biológico de esta variante, en algunos estudios in vitro (**Sun L. 2017**), se ha reportado una relación  $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 mayor en células HEK (*Human Embryonic Kidney*) que expresan P117A, que en las células que expresan *PSEN1*

no mutado, lo cual se relaciona con un incremento hasta 10 veces mayor en la relación A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 como consecuencia de la capacidad alterada de la proteína mutada para procesar el sustrato APP-C99, lo que conllevaría a la formación de placas de amiloide y al desarrollo de la EA.

**GRN Variante c.1562G>A, p. (Cys521Tyr):** Esta variante, clasificada como *VUS de acuerdo con el ACGM*, se encuentra en el exón 12 y confiere un cambio del aminoácido cisteína por tirosina en la posición 521. Específicamente, se encuentra localizada en el primer residuo de cisteína del péptido GrnE, generando un cambio en la secuencia consenso de este dominio de granulina. Dado que el aminoácido Cys521 GRN se conserva entre las especies de vertebrados, se ha sugerido un papel relevante en la función de granulina (neurodesarrollo, inflamación, reparación de tejidos y tumorigénesis), por lo que aún cuando esta variante ha sido clasificada como VUS, algunos predictores como mutation taster, SIFT, LRT, le han atribuido un efecto patogénico, y un rol principal en la fisiopatología de entidades clínicas como la demencia frontotemporal y algunas variantes de lenguaje como la afasia progresiva primaria no fluente.

En reportes como el de **Cruchaga C. et al 2009**, se describió a cuatro portadores de esta variante, a quienes se les evaluó tanto la función cognitiva, como su correlato a través de neuroimagen estructural y funcional. Tras comparar a los portadores con los controles, se identificó que los primeros presentaban datos de atrofia cortical significativa evaluada por morfometría basada en vóxel (VBM), en áreas del lenguaje tales como; giro frontal superior, corteza prefrontal medial, ínsula y corteza temporal anterior, con discreta asimetría de predominio izquierda.

Concluyendo de esta manera, que la variante mencionada, podría estar relacionada con deterioro cerebral temprano, el cual no se limita a las áreas de lenguaje, pudiendo ser compensado por el reclutamiento de áreas corticales auxiliares bilaterales. Por último, **Wang J. et al 2010**, mencionan que esta mutación afecta la

función de PGRN de longitud completa, así como la escisión de elastasa de PGRN en GRN, lo que conduce a la neurodegeneración.

**SORL1 Variante; c.6289G>A, p. (Val2097Ile):** se localiza en el exón 46 del gen *SORL1* clasificada como VUS, sin embargo en otros como; Mutation Taster, SIFT, FATHMM-MKL, PrimateAI, se le ha otorgado la clasificación de patogénica o causante de enfermedad.

De acuerdo con las bases de datos de 1000 Genomes, ExAC, gnomAD - Exomes, la frecuencia total de esta variante es baja (0.001), siendo más frecuente en población asiática del este (0.006), seguida de la europea (0.001), y africana (0.0001). Hasta el momento cuenta con el rs74642146, pero no existen información clínica de esta variante en bases como ClinVar, ni publicaciones al respecto.

**Variantes VUS en otros genes relacionados con neurodegeneración:** respecto a los 6 pacientes sin variantes identificadas en los genes de mayor penetrancia, es necesario comentar que ninguno de ellos tenía antecedentes familiares de demencia y aunque contaban con características clínicas y de neuroimagen compatibles con “probable” EOAD, solo fue posible identificar variantes de significado clínico incierto en los genes; *AARS2*, *SPG11*, *ANO5*, *TYROBP*, *ALS2*, *WSHC5*, *ABCA7*, *TOMM40*, *CLU*, *ATP7B* y *USH2A*. Lo cual podría sugerir distintas opciones, entre estas; que se trate de un fenotipo clínico distinto, y/o que la suma de distintas variantes contribuya a la atipicidad del cuadro clínico, y/o que la cobertura de los genes en la secuenciación no incluyera los exones donde pudieran encontrarse otras variantes, y/o que estos pacientes tuvieran otro tipo de variantes genéticas (ej. duplicaciones, deleciones).

## **XI. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS**

Mediante el abordaje propuesto identificamos un total de 11 variantes patogénicas en el gen *PSEN1* en los participantes con fenotipo EAIT-AD y 3 variantes

patogénicas en el mismo gen en pacientes con el fenotipo EAIT-e. Nueve de estas correspondieron a la variante A431G también conocida como variante Jalisco, representando el 45% del total. Así también identificamos cinco variantes distintas en el mismo gen, de las cuales 80% se encuentran reportadas en la literatura internacional y se conoce su contribución al desarrollo de EAIT. De estas, solo la variante p.L414T clasificada como probablemente patogénica de acuerdo a los criterios de ACMG, no se encuentra reportada en la literatura internacional, por lo que adicionalmente a este estudio, se planea llevar a cabo su segregación en individuos afectados y sanos de la familia implicada para poder establecer la correlación genotipo-fenotipo y de esta manera contar con una adecuada caracterización de la variante. Así también, tras seguir el algoritmo de evaluación genómica propuesto, identificamos que 6 de los pacientes sin variantes en los genes de mayor penetrancia, eran portadores de variantes de significado clínico incierto en otros genes relacionados con neurodegeneración; AARS2, SPG11, ANO5, TYROBP, ALS2, WSHC5, ABCA7, TOMM40, CLU, ATP7B y USH2A.

En relación a lo anterior, no podemos ignorar el hecho de que algunos pacientes, suelen contar con más de una variante (predominantemente VUS en otros genes), por lo que este aspecto podría influir en la heterogeneidad del fenotipo, tal es el ejemplo de pacientes con EA-AD (con síntomas conductuales prominentes), que fueron portadores de variantes patogénicas en *PSEN1* y adicionalmente en genes como *MAPT*, *GRN*, estos últimos, relacionados con el fenotipo de la demencia frontotemporal variante conductual (bvFTD), la variante no fluente de afasia progresiva primaria (APP-NF), o los fenotipos motores; parálisis supranuclear progresiva (PSP) y síndrome corticobasal (SCB).

Respecto al aspecto clínico, en el grupo de pacientes con EAIT-AD documentamos un inicio de los síntomas a una edad más temprana que en los pacientes con EAIT-e. Así también el perfil afección cognitiva evaluado mediante la batería implementada fue peor en el primer grupo, alcanzando un grado deterioro cognitivo global y funcional en un tiempo aproximado de tres años, acompañado de

numerosas manifestaciones neuropsiquiátricas entre las que destacaron; apatía, depresión, ansiedad y disfunción motora. Llamativamente, esta descripción del curso clínico fue mas notoria cuando se analizaron los datos clínicos de acuerdo al tipo de variante identificada, siendo el grupo de pacientes portadores de p.A431G los más afectados en todos los aspectos (cognitivo, funcional, neuropsiquiátrico y motor), además de ser también la variante mas frecuente en nuestra población de estudio (45%).

A diferencia de otras series, en este estudio no se identificaron variantes patogénicas o probablemente patogénicas en los genes *APP* y *PSEN2*.

Un hallazgo de interés fue la identificación de una paciente portadora de una variante patogénica en estado heterocigoto en el exón 22 del gen *AARS2* y una variante de significado clínico incierto en estado heterocigoto en el exon 6 del mismo gen, las cuales sugieren el diagnóstico de leucoencefalopatía progresiva con falla ovárica.

La variante patogénica identificada en esta paciente se encuentra en el gen *AARS2* (OMIM 612035), es una mutación puntual, sin sentido en la región codificante que origina un codón de paro prematuro, está ausente en la base de datos de los 1000 genomas fase 3 y en la base de datos ExAc. La variante no está identificada en la base de datos dbSNPs. La predicción de acuerdo a los criterios de ACMG es patogénica.

La segunda variante clasificada como de significado incierto es una mutación puntual de sentido equivocado en la región codificante que predice una sustitución de aminoácido, sólo se ha identificado en un individuo de origen latino en la base de datos de exomas de gnomAD ( Mayo 2020). No tiene asignada una clasificación clínica en la base de datos de ClinVar. La predicción de acuerdo a ACMG es de significado clínico incierto. El aminoácido afectado es poco conservado y la sustitución es no conservativa. Es probable que tenga un efecto deletéreo sobre el procesamiento del RNAm.

Desde el punto de vista clínico, esta paciente debutó a una edad temprana (41 años) con un cuadro clínico donde coexistían tanto alteraciones cognitivas como conductuales. Las primeras involucraban dominios cognitivos como la memoria reciente, lenguaje, atención, cálculo, funciones ejecutivas (semejantes a las observadas en pacientes con EA) y las segundas, alteraciones relacionadas con la pérdida de la capacidad de juicio, conductas de atesoramiento, hiperfagia, irritabilidad. A nivel de neuroimagen la paciente presentaba señales anormales (hiperintensidades) en la sustancia blanca frontal bilateral, así como en el tracto piramidal a nivel de la cápsula interna, sin un patrón claro de atrofia cortical. Lo que en conjunto volvía necesario el diagnóstico diferencial entre una forma atípica de EA (ej. variante frontal) vs una demencia frontotemporal variante conductual, ambas demencias de inicio temprano con posibilidad de solapamiento fenotípico.

Tras la evaluación genómica se estableció el diagnóstico de leucoencefalopatía progresiva con falla ovárica, descartando los dos diagnósticos diferenciales sugeridos inicialmente, lo cual invita a que desde un punto de vista clínico se consideren este tipo de entidades en el diagnóstico diferencial de las DIT, en especial cuando las manifestaciones clínicas y paraclínicas (ej. neuroimagen) sean atípicas y no parezcan concluyentes en primera instancia.

Finalmente este estudio permitió la identificación de 11 familias con riesgo de EAIT-AD por lo que se mantendrá el contacto con sus miembros para brindar información adicional a la asesoría genética y para su posible inclusión en un ensayo clínico de fármacos modificadores de la enfermedad.

## **PERSPECTIVAS FUTURAS**

Dada la alta frecuencia de la mutación Jalisco en nuestra población de pacientes proponemos implementar un algoritmo para la evaluación genética de los pacientes con EAIT, que se reflejara en un menor tiempo para obtener el resultado y en un

ahorro significativo de recursos ya que se evita realizar la secuenciación de exoma a aproximadamente el 45% de los casos, especialmente en aquellos con un claro patrón de herencia AD (ANEXO 1).

## LIMITACIONES

**A continuación se enlistan las principales limitaciones de este estudio:**

- Tamaño muestral pequeño (baja prevalencia del padecimiento)
- No se evaluaron alteraciones como; pérdidas o ganancias de material genético en los genes de interés, lo cual resulta relevante ya que estas alteraciones han sido descritas, para los genes principales en las siguientes proporciones: 9.09% para PSEN1 , 6.25% PSEN 2 y 54.08% para APP
- Se requiere evaluar este tipo de alteraciones especialmente en aquellos pacientes en los que no se identificaron variantes patogénicas o probablemente patogénicas mediante secuenciación masiva.
- La variante nueva I414T del gen *PSEN1* se encuentra clasificada como probablemente patogénica de acuerdo a los criterios de ACMG, sin embargo, no se realizó la segregación de la variante en individuos afectado y sanos de la familia para establecer la correlación genotipo fenotipo.

## FINANCIAMIENTO

Este estudio se llevó a cabo mediante la tutoría clínica de la Dra. Ana Luisa Sosa-Ortiz, así como con la supervisión, revisión y apoyo invaluable de la Dra. Carmen Alaez Verson, jefa del Laboratorio de Diagnóstico Genómico del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) donde se procesaron y analizaron las muestras. Contamos también con financiamiento de la Universidad de Washington, como parte del estudio DIAN-TU.



## XII. REFERENCIAS

1. Almkvist O, Rodriguez-Vietez E, Thordardottir S, et.al. "Predicting cognitive decline across four decades in mutation carriers and non-carriers in Autosomal-Dominant Alzheimer's disease", *JINS* 2017; 22: 1-9.
2. Alonso-Vilatela ME, López-López M, Yescas-Gómez P. "Genetics of Alzheimer's disease", *Archives of Medical Research* 2012; 43: 622-631.
3. Arber, C., Toombs, J., Lovejoy, C., Ryan, N. S., Paterson, R. W., Willumsen, N., ... & Schott, J. M. (2019). Familial Alzheimer's disease patient-derived neurons reveal distinct mutation-specific effects on amyloid beta. *Molecular psychiatry* 1
4. Atkinson Jr, A. J., Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., & Spilker, B. A. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 69(3), 89-95.
5. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, et.al. "Clinical and biomarker changes in Dominantly Inherited Alzheimer's disease", *NEJM* 2012; 367:795-804
6. Bateman RJ, Benzinger TL, Berry et.al."The DIAN-TU Next Generation Alzheimer's prevention trial: Adaptive design and disease progression model", *Alzheimer's & Dementia* 2016; 1-12
7. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. "The Genetics of Alzheimer Disease: Back to the Future", *Neuron* 2010; 68:270-281.
8. Bolger, A., & Giorgi, F. (2014). Trimmomatic: a flexible read trimming tool for illumina NGS data. URL <http://www.usadellab.org/cms/index.php>.

9. Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *The American Journal of Human Genetics*, 65(3), 664-670.
10. Campion, D., Brice, A., Dumanchin, C., Puel, M., Baulac, M., De, V. L. S., ... & Moreau, V. (1996). A novel presenilin 1 mutation resulting in familial Alzheimer's disease with an onset age of 29 years. *Neuroreport*, 7(10), 1582-1584.
11. Cruchaga, C., Fernández-Seara, M. A., Seijo-Martínez, M., Samaranch, L. (2008). Cortical atrophy and language network reorganization associated with a novel progranulin mutation. *Cerebral Cortex*, 19(8), 1751-1760.
12. Cruts, M., van Duijn, C. M., Backhovens, H., Van den Broeck, M., Wehnert, A., Serneels, S., ... & Hofman, A. (1998). Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and-2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease. *Human molecular genetics*, 7(1), 43-51. Gallo, M., Tomaino, C., Puccio, G., Frangipane, F.,
13. Curcio, S. A., Bernardi, L. & Vasso, F. (2010). Novel MAPT Val75Ala mutation and PSEN2 Arg62Hys in two siblings with frontotemporal dementia. *Neurological sciences*, 31(1), 65-70.
14. Day GS, Musiek ES, Roe CM, et.al. "Phenotypic similarities between late-onset autosomal dominant and sporadic Alzheimer Disease: A single-daily case-control study", *JAMA Neurol* 2016; online.
15. Denvir, J., Neitch, S., Fan, J., Niles, R. M., Boskovic, G. (2015). Identification of the PS1 Thr147Ile variant in a family with very early onset dementia and expressive aphasia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 46(2), 483-490.

16. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13: 614–29
17. Finckh, U., Kuschel, C., Anagnostouli, M., Patsouris, E., Pantos. (2005). Novel mutations and repeated findings of mutations in familial Alzheimer disease. *Neurogenetics*, 6(2), 85-89.
18. Formichi, P., Battisti, C., Radi, E., & Federico, A. (2006). Cerebrospinal fluid tau, A $\beta$ , and phosphorylated tau protein for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of cellular physiology*, 208(1), 39-46.
19. Galanter J, Fernandez-Lopez J, Gignoux C et. al. Development of a Panel of Genome-Wide Ancestry Informative Markers to Study Admixture Throughout the Americas. *PlosOne* (2012); 8(3)
20. Genis-Mendoza AD, Martínez-Magaña JJ, Bojórquez C, et.al. "Programa de detección del alelo APOE-E4 en adultos mayores mexicanos con deterioro cognitivo", *Gac Med Mex* 2018; 154:555-560.
21. Guerreiro RJ, Baquero M, Blesa R, et.al. "Genetic screening of Alzheimer's disease genes in Iberian and African samples yields novel mutations in presenilines and APP", *Neurobiol Aging* 2010; 31(5):725-732.
22. Guerreiro RJ, Gustafson DR, Hardy J. "The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP, PSENs and APOE", *Neurol of Aging* 2012; 437-456.
23. Guerreiro, R. J., Baquero, M., Blesa, R., Boada, M., Brás, J. M., Bullido, M. J., ... & Gómez-Isla, T. (2010). Genetic screening of Alzheimer's disease genes in Iberian and African samples yields novel mutations in presenilins and APP. *Neurobiology of aging*, 31(5), 725-731.

24. Harper Lorna, Barkhof F, Scheltens P, et.al. "Review: An algorithmic approach to structural imaging in dementia", *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 692-698.
25. Hayashi-Takagi, A., Vawter, M. P., and Iwamoto, K. (2014). Peripheral biomarkers revisited: integrative profiling of peripheral samples for psychiatric research. *Biol. Psychiatry* 75, 920–928.
26. Hsu S, Gordon BA, Hornbeck R, et.al. "Discovery and validation of autosomal dominant Alzheimer's disease mutations", *Alzheimer's Research & Therapy* 2018; 10:67.
27. Hung, C. O., & Livesey, F. J. (2018). Altered  $\gamma$ -secretase processing of APP disrupts lysosome and autophagosome function in monogenic Alzheimer's disease. *Cell reports*, 25(13), 3647-3660.
28. Jack Jr, C. R., Albert, M., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carillo, M & Phelps, C. H. (2011). Introduction to revised criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: National Institute on Aging and the Alzheimer Association workgroups. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 257.
29. Jiang, B., Zhou, J., Li, H. L., Chen, Y. G., Cheng. (2019). Mutation screening in Chinese patients with familial Alzheimer's disease by whole-exome sequencing. *Neurobiology of aging*, 76, 215-e15.
30. Karch CM, Cruchaga C, Goate AM. "Alzheimer's disease genetics: from the bench to the clinic", *Neuron* 2014; 83: 11-26.
31. Khan TK. "An algorithm for preclinical diagnosis of Alzheimer's disease", *Front Neurosci* 2018; 12: 275.
32. Kuruppu DK, Matthews BR. "Young onset Dementia", *Semin Neuros* 2013, 33(4): 365-385.

33. Kwok MK, Lin SL, Schoolong M. "Re-thinking Alzheimer's disease therapeutic targets using gene-based tests", *EBioMedicine* 2018.
34. Lainoselée HM, Nicolas G, Wallon D, et.al. "APP, PSEN1 and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening of study of familial and sporadic cases", *PLoS Med* 2017; 14(3):e10002270.
35. Lopera F, Ardilla A, Martinez A, et.al. "Clinical features of early onset Alzheimer Disease in a large kindred with a E280A Presenilin-1 mutation", *JAMA* 1997; 277 (10):793-799.
36. Marei HE, Althani A, Suhonen J, et.al. "Common and Rare genetic variants associated with Alzheimer's disease", *J Cell Physiol* 2015; 231: 1432-1437.
37. Martins RN, Villamagne V, Sohrabi HR, et.al. "Alzheimer's disease: A journey from amyloid peptides and oxidative stress, to biomarker technologies and disease prevention strategies - Gains from AIBL and DIAN cohort studies", *Journal of Alzheimer's disease* 2018; 62: 965-992.
38. Mendez MF. "Early onset Alzheimer's disease", *Neurol Clin* 2017; 35(2): 263-281.
39. Moore, S., Evans, L. D., Andersson, T., Portelius, E., Smith, J., Dias, T. B., ... & Hardy, J. (2015). APP metabolism regulates tau proteostasis in human cerebral cortex neurons. *Cell reports*, 11(5), 689-696.
40. Morris JC, Aisen PS, Bateman RJ, et.al. "Developing an international network for Alzheimer's research: the Dominantly Inherited Alzheimer Network", *Clin Invest* 2012, 2(10): 975-984.
41. Morris GP, Clark IA, Vissel B. "Questions concerning the role of amyloid-B in the definition, aetiology and diagnosis of Alzheimer's disease", *Acta Neuropathologica* 2018; 136: 663-689.

42. Murrell J, Ghetti B, Cochran E, et.al. "The A431E mutation in *PSEN1* causing familial Alzheimer's disease originating in Jalisco State, Mexico: an additional fifteen families" *Neurogenetics* 2006 7(4):277-279.
43. Naj AC, Schellenberg GD, for the Alzheimer's disease Genetics Consortium (ADGC). "Genomic variants, genes, and pathways of Alzheimer's disease: An overview", *Am J Med Genet Part B* 2017; 174B: 5-26.
44. Najera, N. A. G., Resendis-Antonio, O., & Nicolini, H. (2017). "Gestaltomics": Systems Biology schemes for the study of neuropsychiatric diseases. *Frontiers in physiology*, 8.
45. Nicolas G, Wallon D, Charbonnier C, et.al. "Screening of dementia genes by whole-exome sequencing in early onset Alzheimer disease: input and lessons", *European Journal of Human Genetics* 2016; 24: 710-716.
46. Ramirez-Dueñas MG, Rogaeva EA, Leal CA, Lin C, Ramirez-Casillas GA, Hernandez-Romo JA, St George-Hyslop PH, Cantu JM. **A novel Leu171Pro mutation in presenilin-1 gene in a Mexican family with early onset Alzheimer disease.** *Ann Genet.* 1998;41(3):149-53.
47. Rogaeva, E. A., Fafel, K. C., Song, Y. Q., Medeiros, H., Sato, C., Liang, Y., & Meschino, W. (2001). Screening for PS1 mutations in a referral-based series of AD cases: 21 novel mutations. *Neurology*, 57(4), 621-625.
48. Rogaeva, E. A., Fafel, K. C., Song, Y. Q., Medeiros, H., Sato, C., Liang, Y., ... & Meschino, W. (2001). Screening for PS1 mutations in a referral-based series of AD cases: 21 novel mutations. *Neurology*, 57(4), 621-625.
49. Rossor MN, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. "The diagnosis of young onset dementia", *Lancet Neurol* 2010, 9: 793-806.

50. Ryan NS, Nicholas J, Weston PSJ, et.al. "Clinical phenotype and genetic associations in autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a case series", *Lancet Neurol* 2016, online.
51. Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, et.al. "Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis", *Neurology* 2014; 83: 253-260.
52. Shao W, Peng D, Wang X. "Genetics of Alzheimer's disease: From pathogenesis to clinical usage", *J Clin Neurosci* 2017.
53. Shivamurthy VK, Tahari AK, Marcus C, Subramaniam RM. "Brain FDG PET and the diagnosis of dementia", *Am J Roentgenol* 2015; 204(1):W76-85
54. Sinha, S., Anderson, J. P., Barbour, R., Basi, G. S., Caccavello, R., Davis, D., ... & Jacobson-Croak, K. (1999). Purification and cloning of amyloid precursor protein  $\beta$ -secretase from human brain. *Nature*, 402(6761), 537-540.
55. Storandt M, Balota DA, Aschenbrenner AJ, Morris JC. "Clinical and psychological characteristics of the Initial Cohort for the Dominantly Inherited Alzheimer44 Network", *Neuropsychology* 2014; 28(1): 19-29.
56. Sun, L., Zhou, R., Yang, G., & Shi, Y. (2017). Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the in vitro production of A $\beta$ 42 and A $\beta$ 40 peptides by  $\gamma$ -secretase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(4), E476-E485.
57. Sun, L., Zhou, R., Yang, G., & Shi, Y. (2017). Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the in vitro production of A $\beta$ 42 and A $\beta$ 40 peptides by  $\gamma$ -secretase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(4), E476-E485.

58. Tang M, Ryman DC, McDade E, et.al. "Neurological manifestations of Autosomal Dominant Alzheimer's disease from the DIAN cohort and a meta-analysis", *Lancet Neurol* 2016, 15(13): 1317-1325.
59. Tennessen, J. A., Bigham, A. W., O'Connor, T. D., Fu, W., Kenny, E. E., Gravel, S., & Kang, H. M. (2012). Evolution and functional impact of rare coding variation from deep sequencing of human exomes. *science*, 337(6090), 64-69.
60. To, M. D., Gokgoz, N., Doyle, T. G., Donoviel, D. B., Knight, J. A., Hyslop, P. S., ... & Andrusis, I. L. (2006). Functional characterization of novel presenilin-2 variants identified in human breast cancers. *Oncogene*, 25(25), 3557.
61. Verdile, G., Martins, R. N., Duthie, M., Holmes, E., St George-Hyslop, P. H., & Fraser, P. E. (2000). Inhibiting amyloid precursor protein C-terminal cleavage promotes an interaction with presenilin 1. *Journal of Biological Chemistry*, 275(27), 20794-20798.
62. Vöglein J, Noachtar S, McDade E, et.al. "Seizures as an early symptom of autosomal dominant Alzheimer's disease", *Neurobiology of Aging* 2019; 76: 18-23.
63. Walker ES, Martinez M, Brunkan AL, Goate A (2005) Presenilin 2 familial Alzheimer's disease mutations result in partial loss of function and dramatic changes in Abeta 42/40 ratios. *J Neurochem* 92:294-301
64. Wang G, Doble D, McDade EM, et.al. "Staging biomarkers in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease by estimated years to symptom onset", *Alzheimer's & Dementia* 2019; 1-9
65. Wang, J., Van Damme, P., Cruchaga, C., Gitcho, M. A. (2010). Pathogenic cysteine mutations affect progranulin function and production of mature granulins. *Journal of neurochemistry*, 112(5), 1305-1315.



66. World Health Organization. (2017). Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025.
67. Yau WW, Tudorascu DL, McDade EM, et.al. "longitudinal assessment of neuroimaging and clinical markers in autosomal dominant Alzheimer's disease: a prospective cohort study", *Lancet Neurol* 2015; ONLINE June 30, 2015.
68. Yang, G., Zhou, R., Zhou, Q., Guo, X. (2019). Structural basis of Notch recognition by human  $\gamma$ -secretase. *Nature*, 565(7738), 192.
69. Yang, X., Yang, Y., Liu, J., Li, G., & Yang, E. (2012). Increased phosphorylation of tau and synaptic protein loss in the aged transgenic mice expressing familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 mutation. *Neurochemical research*, 37(1), 15-22.
70. Yescas P, Huertas-Vazquez A, Villarreal-Molina MT, et.al. "Founder effect for the Ala431Glu mutation of the presenilin 1 gene causing early-onset Alzheimer's disease in Mexican families", *Neurogenetics* 2006 Jul;7(3):195-200. Epub 2006 Apr 21 PubMed.
71. Zhou, R., Yang, G., Guo, X., Zhou, Q., Lei, J., & Shi, Y. (2019). Recognition of the amyloid precursor protein by human  $\gamma$ -secretase. *Science*, 363(6428), eaaw0930.
72. 1000 Genomes Project Consortium. (2010). A map of human genome variation from population- scale sequencing. *Nature*, 467(7319), 1061-1073.

## ANEXO 1

<b>Tabla 11. Criterios para el diagnóstico demencia y demencia por EA (McKhann 2011).</b>	
<b>A.- Criterios para la demencia de cualquier causa: criterios clínicos centrales</b>	
La demencia es diagnosticada cuando se dan síntomas cognitivos o conductuales que:	
1.	Interfieren con la capacidad funcional en el trabajo o en las actividades usuales, y
2.	Representan un declive con respecto a los niveles previos de funcionalidad y rendimiento, y
3.	No se explican por la presencia de un delirium ni de un trastorno psiquiátrico mayor;
4.	El deterioro cognitivo es detectado y diagnosticado a través de la combinación de:
-	La realización de una historia clínica con datos del paciente y de un informador reconocido, y
-	Una evaluación cognitiva objetiva, ya sea un examen breve del estado mental o una evaluación neuropsicológica completa. Deberá llevarse a cabo una evaluación neuropsicológica cuando la historia clínica rutinaria y el examen breve del estado mental no puedan aportar un diagnóstico fiable.
5.	El deterioro cognitivo o conductual incluye un mínimo de dos de los siguientes dominios:
a.	Deterioro de la capacidad para adquirir y recordar información nueva; los síntomas incluyen: preguntas o conversaciones repetitivas, colocación errónea de objetos de uso personal, olvido de sucesos o citas, perderse en una ruta familiar.
b.	Deterioro del razonamiento y del manejo de tareas complejas, juicio empobrecido; los síntomas incluyen: mal entendimiento de riesgos de seguridad, incapacidad para el manejo de finanzas, capacidad empobrecida para la toma de decisiones, incapacidad para planear actividades complejas o secuenciales.
c.	Deterioro de las capacidades visuoespaciales; los síntomas incluyen: incapacidad para reconocer rostros u objetos comunes, o para encontrar objetos que están a la vista pese a una

buena agudeza visual, incapacidad para operar con herramientas simples, o para orientar la ropa al cuerpo.
d. Deterioro de las funciones del lenguaje; los síntomas incluyen: dificultad para encontrar las palabras adecuadas mientras se habla (anomias); errores en el habla, dificultad para la comprensión, lectura escritura.
e. Cambios en la personalidad, la conducta o el comportamiento; los síntomas pueden incluir: agitación psicomotriz, deterioro de la motivación e iniciativa, apatía, pérdida de la iniciativa, retraimiento social, interés reducido en actividades anteriores, pérdida de empatía, conductas compulsivas u obsesivas, comportamientos socialmente inadecuados.
La diferenciación entre la demencia y el deterioro cognitivo leve descansa en la determinación de si hay o no una interferencia significativa en la capacidad funcional en el trabajo o en las actividades cotidianas usuales. Esto es intrínsecamente un juicio clínico emitido por un clínico experimentado sobre la base de las circunstancias individuales del paciente, y de la descripción de los asuntos cotidianos del paciente obtenida del paciente y de un informador reconocido.
<b>B.- Demencia debida a EA “posible”: criterios clínicos centrales</b>
Se debería establecer un diagnóstico de demencia debida a EA en cualquiera de las circunstancias que se mencionan en los siguientes apartados:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Curso atípico:</b> el curso atípico cumple con los criterios clínicos centrales para demencia debida a EA en los términos relativos a la naturaleza de los déficits cognitivos, pero bien tiene un comienzo súbito del deterioro cognitivo, o bien muestra un detalle histórico insuficiente o no está suficientemente documentado un declive progresivo.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Presentación etiológicamente mixta:</b> cumple con todos los criterios centrales para la demencia debida a EA, pero existe evidencia de: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Enfermedad cerebrovascular concomitante, definida mediante una historia de ictus con relación temporal con el comienzo o el empeoramiento del deterioro cognitivo, o la presencia de infartos múltiples o extensos, o de una fuerte carga de hiperintensidades en la sustancia blanca, o</li> <li>b. Características de la demencia con cuerpos de Lewy distintas de la demencia en sí, o</li> <li>c. Evidencia de otra enfermedad neurológica, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudieran tener un efecto sustancial sobre la cognición.</li> </ul> </li> </ul>
<b>C.- Demencia debida a EA “probable”: criterios clínicos centrales</b>
1. La demencia debida a EA probable es diagnosticada cuando el paciente cumple con los criterios de demencia descritos en el apartado A y, además, tiene las siguientes características:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Comienzo insidioso. Los síntomas tienen un comienzo gradual desde meses a años, no súbito entre horas o días;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Una historia bien definida de empeoramiento de la cognición obtenida mediante informe u observación, y</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los déficits cognitivos iniciales y más prominentes son evidentes en la historia clínica y en el examen clínico en una de las categorías siguientes:</li> </ul>
<p>a. <b>Presentación amnésica:</b> es la presentación sindrómica más común de la demencia debida a EA. Los déficits deben incluir deterioro en el aprendizaje y en el recuerdo de información aprendida recientemente. Evidencia de disfunción cognitiva en al menos otro dominio cognitivo.</p>
<p><b>b. Presentaciones no amnésicas:</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Variante de lenguaje:</b> los déficits más prominentes involucran distintas funciones del lenguaje, aunque pueden estar presentes algunos déficits en otros dominios cognitivos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Variante visuoespacial:</b> los déficits más prominentes involucran las habilidades visuoespaciales (ej. agnosias, reconocimiento facial deteriorado, simultagnosia, ataxia óptica, apraxia ocular, discalculia, alexia. Pueden estar presentes déficits en otros dominios cognitivos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Variante disejecutiva:</b> los déficits más prominentes involucran la capacidad de organización, planeación, razonamiento, juicio y resolución de problemas. Pueden estar presentes déficits en otros dominios cognitivos.</li> </ul>
<p>2. El diagnóstico de demencia debida a EA probable <i>no debería</i> ser aplicado cuando exista evidencia de:</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfermedad cerebrovascular sustancial concomitante, definida por una historia de ictus con relación temporal con el comienzo o el empeoramiento del deterioro cognitivo; o la presencia de infartos múltiples o extensos o una fuerte carga de hiperintensidades en la sustancia blanca; o</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Características centrales de demencia con cuerpos de Lewy distintas de la demencia en sí; o</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Características prominentes de la variante conductual de la demencia frontotemporal; o</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Características prominentes de la variante semántica de la afasia progresiva primaria o de la variante no fluente/agramática de la afasia progresiva primaria; o</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evidencia de otra enfermedad neurológica activa concurrente, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudieran tener un efecto sustancial sobre la cognición.</li> </ul>
<p><b>D.- Demencia debida a EA “probable con un nivel de certeza incrementado”</b></p>
<p>1. <i>Demencia debida a EA probable con declive documentado:</i> en personas que cumplen con los criterios clínicos centrales de demencia debida a EA probable, el declive cognitivo documentado aumenta la certeza de que la condición representa un proceso patológico activo en desarrollo, pero no aumenta específicamente la certeza de que el proceso es el de la patofisiología de la EA. <b>La demencia debida a EA probable con declive documentado se define de la siguiente manera:</b> evidencia de declive cognitivo progresivo en evaluaciones subsiguientes, basada en la información obtenida a través de los informantes y de la evaluaciones cognitivas derivadas de una evaluación neuropsicológica formal, o de</p>

<p>evaluaciones breves del estado mental.</p>
<p>2. <i>Demencia debida a EA probable en un portador de una mutación genética causante de EA:</i> en personas que cumplen con los criterios clínicos centrales para demencia debida a EA probable, la evidencia de una mutación genética causal (en los genes de la proteína precursora de amiloide <i>APP</i>, de la presenilina 1 <i>PSEN1</i> o de la presenilina 2 <i>PSEN2</i>) aumenta la certeza de que la condición está causada por patología de EA. El grupo de trabajo que ha elaborado estos criterios advierte de que portar el alelo <math>\epsilon 4</math> del gen de la Apolipoproteína E (APOE) no resultó ser suficientemente específico como para ser considerado en esta categoría.</p>
<p><b>E.- Demencia debida a EA “probable” con evidencia de proceso fisiopatológico de EA</b></p>
<p>Los principales biomarcadores de EA que han sido ampliamente investigados durante la elaboración de estos criterios pueden dividirse en dos clases, según el parámetro biológico que miden:</p>
<p>1. <b>Biomarcadores del depósito de proteína <math>\beta</math>-amiloide (<math>\beta A</math>), que son:</b> niveles bajos de proteína <math>\beta A_{42}</math> en líquido cefalorraquídeo, y positividad en la neuroimagen de amiloide en tomografía de emisión de positrones (PET).</p>
<p>2. <b>Biomarcadores de lesión o degeneración neuronal.</b> Los tres principales biomarcadores en esta categoría son la proteína tau elevada en el líquido cefalorraquídeo, tanto la proteína tau total como la fosforilada; la captación disminuida de fluorodesoxiglucosa en el córtex temporoparietal en PET; y una atrofia desproporcionada en la neuroimagen de resonancia magnética (RNM) en el córtex de los lóbulos temporales medio, basal y lateral y del parietal medio. En estos criterios se trata de forma equivalente a la proteína tau total y a la fosforilada, aunque la fosforilada puede tener mayor especificidad para la EA que para otras enfermedades demenciantes.</p>
<p>En las personas que cumplen con los criterios clínicos centrales de demencia debida a EA probable, la evidencia de un biomarcador positivo aumenta la certeza de que la base del síndrome clínico de demencia es el proceso fisiopatológico de la EA, en tres categorías posibles: claramente positiva, claramente negativa o indeterminada.</p>
<p>Sin embargo, no se aconseja el uso de estos biomarcadores de forma rutinaria, porque:</p>
<p>1. Los criterios clínicos centrales aportan una precisión diagnóstica y una utilidad muy buenas en la mayoría de los pacientes;</p>
<p>2. Se requiere más investigación para asegurar que el uso de los biomarcadores que aquí se ha descrito ha sido diseñado apropiadamente;</p>
<p>3. Existen limitaciones en la estandarización de los biomarcadores de unos lugares a otros, y</p>
<p>4. El acceso a los biomarcadores está limitado en grados variables en el medio comunitario.</p>
<p><b>F.- Demencia debida a EA “posible” con evidencia de proceso fisiopatológico de EA</b></p>
<p>Esta categoría es para aquellos que cumplen con criterios de una demencia <i>no-EA</i>, pero que tienen bien evidencia de biomarcadores de proceso fisiopatológico de EA, o bien cumplen con los criterios neuropatológicos de EA. Entre los ejemplos posibles pueden estar pacientes que cumplan</p>

con los criterios clínicos de demencia con cuerpos de Lewy o de un subtipo de degeneración lobar frontotemporal, pero que tienen un estudio positivo de biomarcadores de EA, o en la autopsia se descubre que cumplen criterios patológicos de EA. Este diagnóstico no descarta la posibilidad de que esté presente también una segunda condición fisiopatológica.

#### **G.- Consideraciones relativas a la incorporación de biomarcadores a los criterios de demencia debida a EA**

La demencia debida a EA es parte de un continuo de fenómenos clínicos y biológicos, y su diagnóstico es fundamentalmente clínico. Para hacer el diagnóstico de demencia debida a EA con apoyo de biomarcadores, primero han de satisfacerse los criterios clínicos centrales de diagnóstico.

De acuerdo con su naturaleza, los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo descansan en una interpretación cuantitativa de manera comparativa con estándares normativos. Los biomarcadores de neuroimagen, por otra parte, pueden ser interpretados de manera tanto cuantitativa como cualitativa.

En muchos casos los resultados de los biomarcadores serán claramente normales o anormales, pero en algunos casos los resultados pueden ser ambiguos o indeterminados. Esto es así porque los biomarcadores son mediciones continuas, y las etiquetas diagnósticas "positivas" y "negativas" requieren de la aplicación de puntos de corte aplicados a fenómenos biológicos continuos.

Además, hay situaciones en las que unos biomarcadores son positivos y otros, en el mismo paciente, negativos. En el momento presente, no hay datos suficientes para recomendar un esquema que arbitre entre todas las combinaciones posibles de los diferentes biomarcadores. Se necesita de más estudios, que prioricen los distintos biomarcadores y determinen su valor y validez en la práctica y en la investigación.

#### **H.- Demencia debida a EA “definitiva” o fisiopatológicamente probada**

El diagnóstico de demencia debida a EA fisiopatológicamente probada se aplicaría si el paciente cumple con los criterios clínicos y cognitivos para la demencia debida a EA descritos anteriormente y, además, el examen neuropatológico demuestra la presencia de patología de EA utilizando criterios ampliamente aceptados.

#### **I.- Demencia improbablemente debida a EA**

1. No cumple los criterios clínicos de demencia debida a EA

2. Cumple determinados criterios, pero:

a. A pesar de cumplir los criterios clínicos de demencia posible o probable debida a EA, existe suficiente evidencia para un diagnóstico alternativo (ej. demencia asociada a infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), demencia asociada a la enfermedad de Huntington).

b. A pesar de cumplir criterios clínicos de demencia debida a EA posible, son negativos los biomarcadores tanto de  $\beta$ A como de lesión neuronal.

**Tabla 12. Criterios del IWG para el diagnóstico de EA atípica:**

**A. Fenotipo clínico específico (uno de los siguientes:)**

- Variante posterior (funciones visuoperceptivas)
- Logopélica (recuperación de palabras, repetición)
- Frontal (cambios conductuales tempranos)
- Variante motora (rigidez asimétrica, apraxia y extrapiramidalismo)
- Variante del síndrome de Down

**B. Evidencia in vivo de biomarcadores (uno de los siguientes:)**

- Disminución A $\beta$ 41–42, con aumento de tau en LCR
- Aumento de retención de marcador en PET Amiloide
- **Mutación autosómica-dominante asociada a EA (PSEN1, PSEN2, PPA)**

**\* Criterios de exclusión:**

- Historia
- Inicio súbito
- Alteraciones amnésicas tempranas y persistentes

**Otras condiciones médicas lo suficientemente graves como para justificar los síntomas relacionados**

- Depresión mayor
- Enfermedad cerebrovascular
- Alteraciones tóxicas, inflamatorias o metabólicas

**Tabla 13. Características clínicas de los portadores de variante Ala431Glu (Jalisco) en el gen PSEN1 (N=9)**

ID	G376-1	G377-1	G377-2***	G381-1	G242-1	G526-1	G564-1	G565-1	G566-1
Edad de inicio (media y DE)	42	37	43	41	35	42	44	42	45
Edad actual (media y DE)	48	47	44	44	43	37	47	47	46
MMSE (media y DE) (inicio/último)	17/10	22/14	24/22	4/2	14/9	14/3	12/4	21/12	19/9
FVS (media y DE) (inicio/último)	8/3	10/4	18/13	2/0	3/1	3/0	5/1	9/6	10/3
FVF (media y DE) (inicio/último)	4/2	2/1	17/7	0/0	2/0	1/1	2/0	1/0	7/1
CDT (media y DE) (inicio/último)	3/1	3/1	1/0	1/0	3/0	0/0	1/0	2/0	3/1
IQ-Code (media y DE) (inicio/último)	4.87/5	4.12/4.43	4/4.68	4.26/5	3.68/4.5	4.68/4.8	4.6/4.81	4.12/4.62	3.68/4.5
FAQ (media y DE) (inicio/último)	29/30	16/25	6/13	19/30	14/22	28/30	16/29	16/28	19/30
NPI (Síntomas más frecuentes) (inicio)	Depresión Euforia Irritabilidad	Agitación Depresión Apatía Desinhibición Irritabilidad TCA T. Motores	Agitación Depresión Ansiedad Irritabilidad Insomnio	Depresión Irritabilidad Insomnio TCA T. Motores	Ninguno	Delirios Alucinaciones Agitación Ansiedad Apatía Desinhibición Irritabilidad Insomnio T. Motores	Agitación Depresión Ansiedad Apatía TCA	Depresión Ansiedad Apatía T. Motores	Agitación Depresión Ansiedad Desinhibición Irritabilidad TCA

NPI (Síntomas más frecuentes) (término)	Euforia Apatía Irritabilidad T. Motores TCA	Agitación Ansiedad Irritabilidad T. Motores	Agitación Depresión Ansiedad Euforia Apatía Irritabilidad	Agitación Depresión Ansiedad Euforia Apatía Irritabilidad T. Motores	T. Motores TCA	Ansiedad T. Motores	Agitación Depresión Apatía T. Motores TCA	Depresión Ansiedad Apatía Irritabilidad T. Motores	Delirios Alucinaciones Agitación Ansiedad Apatía Irritabilidad T. Motores Insomnio
Síntomas motores (inicio)	Ninguno	Rigidez	Ninguno	Nistagmus horizontal Marcha espástica Debilidad muscular	Ninguno	Disartria Rigidez Temblor Marcha espástica	Ninguno	Rigidez Temblor postural	Ninguno
Síntomas m Síntomas motores oteros (término)	Rigidez Temblor Marcha  Espasticidad	Rigidez	Ninguno	Nistagmus horizontal Marcha espástica Debilidad muscular	Bradicinesia	Disartria Rigidez Temblor Marcha  Espasticidad	Bradicinesia Espasticidad Marcha	Rigidez Temblor  Postural¿?	Bradicinesia
Crisis convulsivas (inicio)	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Crisis convulsivas (término)	Mioclonías	No	No	No	No	No	Mioclonías	No	No
Alteraciones del sueño (Inicio)	Ninguno	Ninguno	Dif. Conciliar el sueño Roncopatía Sueño no reparador	Se levanta por la noche Duerme durante el día Roncopatía Sueño no reparador	Duerme durante el día Sueño no reparador	Ninguno	Ninguno	Apnea Sueño no reparador	Se levanta por la noche Vagabundeo nocturno Se despierta en la noche Duerme durante el día Sueño no reparador
Alteraciones del sueño (Término)	Ninguno	Roncopatía Apnea Sueño no reparador	Roncopatía Apnea Sueño no reparador	Se despierta muy temprano Duerme durante el día reparador la Roncopatía Sueño no S	Ninguno	Roncopatía Apnea Sueño no reparador	Dif. Conciliar el sueño	Duerme durante el día Roncopatía Apnea Sueño no reparador	Duerme durante el día Roncopatía Sueño no reparador

**Tabla 14. Características clínicas de los portadores de otras variantes patogénicas en el gen PSEN1 (N=6)**

Variante	Ile414Thr N=1	Met146Ile N=1	Thr147Ile N=1	Leu235Pro N=1	Pro117Ala N=1
ID	G383-1	G206-1	G212-1	G214-1	G312-1
Edad de inicio (x)	48	40	41	37	34
Edad actual (x)	55	43	46	40	37
MMSE (inicio/último)	20/15	19/14	11/3	17/7	16/4
FVS (inicio/último)	7/0	10/4	4/1	8/3	3/1
FVF (inicio/último)	8/0	14/4	3/0	5/2	4/1
CDT (inicio/último)	1/0	10/3	3/0	2/1	2/0
IQ-Code (inicio/último)	3.87/4.62	3.87/4.5	4.6/4.81	4.12/5	4.93/5
FAQ (inicio/último)	10/19	30/30	16/29	25/30	19/30
NPI (inicio)	Agitación Depresión Ansiedad Apatía Irritabilidad TCA	Depresión Apatía Irritabilidad T. Motores	Agitación Depresión Ansiedad Apatía TCA	Agitación Depresión Euforia Apatía Insomnio	Agitación Depresión Ansiedad Euforia Irritabilidad T. Motores



NPI (término)	Agitación Ansiedad Euforia Apatía Irritabilidad TCA	Depresión Apatía Irritabilidad T. Motores	Agitación Depresión Apatía TCA	Apatía Irritabilidad T. Motores Insomnio	Agitación Depresión Ansiedad Irritabilidad TCA T. Motores
Síntomas motores	Ninguno	Bradicinesia Marcha espástica	Ninguno	Ninguno	Temblo Babinski Amplia base de sustentación Disartria
Síntomas motores	Ninguno	Bradicinesia Marcha espástica	Ninguno	Temblo de acción, espasticidad en MI, marcha inestable	Temblo Babinski Amplia base de sustentación Disartria
Crisis convulsivas	No	No	No	No	No
Crisis convulsivas	No	No	No	Mioclonías	No
Alteraciones del sueño (inicio)	Duerme durante el día Roncopatía Apnea Sueño no reparador	Dif. Concliar el sueño Roncopatía Apnea	Se levanta en la noche Vagabundeo nocturno Se despierta en la noche Duerme durante el día Sueño no reparador	Dif. Concliar el sueño Se despierta en la noche Duerme durante el día Roncopatía	Duerme durante el día Roncopatía Sueño no reparador
Alteraciones del sueño Término)	Duerme durante el día Roncopatía	Dif. Concliar el sueño Se levanta en la noche Vagabundeo nocturno Se despierta en la noche Cree que ya es de día Se despierta muy temprano Roncopatía	Duerme durante el día Roncopatía Sueño no reparador	Dif. Concliar el sueño Se despierta en la noche Duerme durante el día Roncopatía	Duerme durante el día Roncopatía Apnea Sueño no reparador

**Tabla 15. Características clínicas de los portadores de variantes VUS en otros genes (N=5)**

Variante	AARS2 (p.Pro346Thr)	SPG11 p. Pro1092Ser	ANO5 p. Met543AsnfsTer1	TYROBP P. Ser99Leu	CLU p. Arg325Trp	ABCA7 p. Pro1952Arg
ID	G567-1	G442-1	G382-1	G380-1	G356-1	G384-1
Edad de inicio	41	29	63	54	58	59
Edad actual	38	32	57	62	62	63
MMSE (inicio/último)	24/22	17/15	18/14	16/4	20/18	23/19
FVS (inicio/último)	8/7	7/5	13/6	6/0	5/2	15/11
FVF (inicio/último)	6/6	3/2	10/7	3/0	2/1	14/9
CDT (inicio/último)	3/3	0/0	3/2	2/0	3/2	3/2
IQ-Code (inicio/último)	3.68/4	4.87/4.93	3.87/4.5	4.68/5	4.68/4.75	4.62/4.81
FAQ (inicio/último)	14/20	25/30	22/26	29/30	22/27	23/25
NPI (inicio)	Ansiedad Desinhibición Irritabilidad TCA T. Motores	Agitación Depresión Ansiedad Desinhibición Irritabilidad TCA	Alucinaciones Depresión Ansiedad Euforia	Depresión Ansiedad Irritabilidad	Ansiedad Euforia Apatía	Agitación Depresión Ansiedad Euforia Irritabilidad TCA
NPI (término)	Ansiedad Desinhibición Irritabilidad TCA T. Motores	Agitación Depresión Ansiedad Desinhibición Irritabilidad TCA T. Motores Insomnio	Alucinaciones Depresión Ansiedad Euforia	Ansiedad T. Motores	Desinhibición Irritabilidad	Depresión Ansiedad Apatía Insomnio
Síntomas motores (inicio)	Rigidez Alt. Mov sacádicos	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	Rigidez	Marcha espástica	Ninguno	Rigidez	Ninguno	Ninguno

Síntomas motores (término)	Alt. Mov sacádicos	Rigidez		Temblo postural Atrofia muscular		
Crisis convulsivas (inicio)	No	No	No	No	No	No
Crisis convulsivas (término)	No	No	No	No	No	No
Alteraciones del sueño (Inicio)	Ninguno	Dif. Conciliar el sueño Roncopatía Sueño no reparador	Se levanta en la noche Vagabundeo nocturno Se despierta en la noche Cree que ya es de día	Se despierta en la noche Cree que ya es de día Duerme durante el día Roncopatía Apnea Sueño no reparador	Duerme durante el día Sueño no reparador	Se levanta en la noche Duerme durante el día Roncopatía
Alteraciones del sueño (Término)	Ninguno	Dif. Conciliar el sueño Se levanta en la noche Se despierta en la noche	Se levanta en la noche Vagabundeo nocturno Cree que ya es de día Duerme durante el día Sueño no reparador	Se despierta en la noche Duerme durante el día Roncopatía Apnea Sueño no reparador	Sueño no reparador	Dif. Conciliar el sueño Se despierta en la noche Roncopatía Apnea

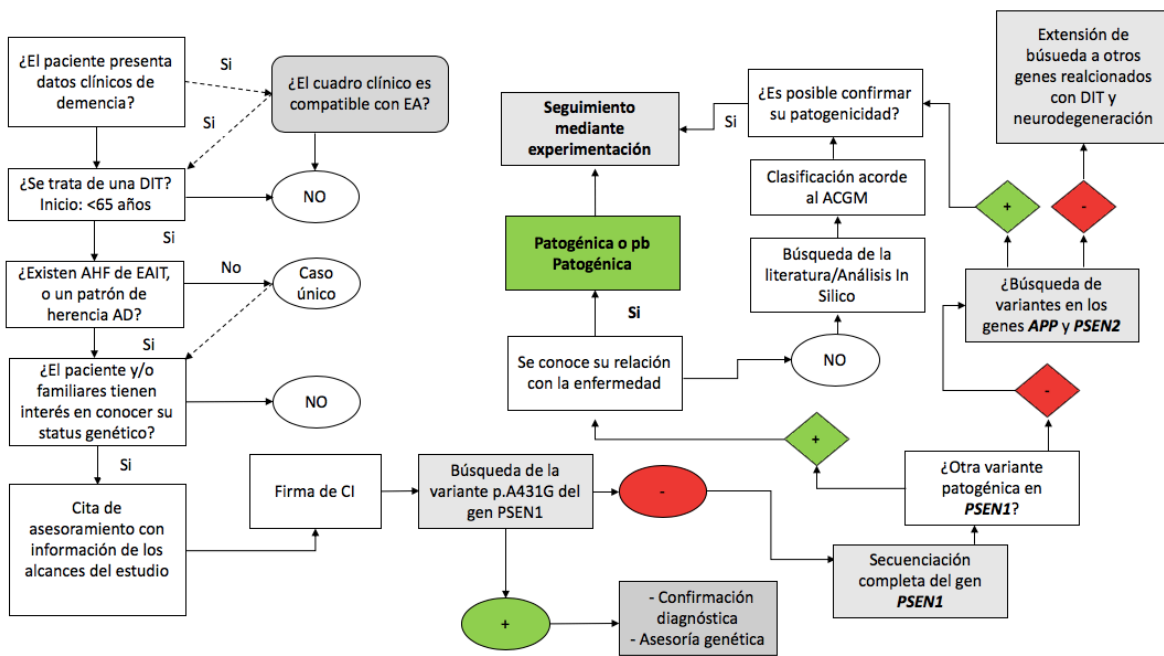


Figura 1. Algoritmo de evaluación genómica para pacientes con EAIT