



EL ALZHEIMER



1. Definición:

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un proceso neurodegenerativo progresivo, en el que la persona afectada pierde la memoria reciente y las facultades intelectuales, presentando ansiedad, depresión, deterioro de la capacidad de razonar, disminución de las capacidades cognitivas, desorientación, hasta conducir en sus fases finales a la demencia.

La EA es la causa más frecuente de demencia en las personas de edad avanzada, entendiéndose demencia como la alteración adquirida y prolongada de varias funciones cognitivas, en un grado tal que dificulta o imposibilita la realización de las actividades normales.

Actualmente, y debido al aumento de la esperanza de vida, constituye un problema de salud pública de enormes proporciones, con una carga social, y sobretodo familiar, devastadora.

2. Tipos:

Existen dos tipos de enfermedad de Alzheimer (EA): la familiar y la esporádica.

2.1 Familiar

La forma familiar, en la que existen múltiples miembros afectados de una misma familia, aparece de manera temprana, normalmente antes de los 65 años y se la denomina en inglés *early-onset*. Es de evolución rápida y sigue un patrón de herencia monogénica de tipo autonómico dominante. Es una forma rara y representa entre el 1 y el 2.5% de los casos.

2.2 Espodárica

Denominada *late-onset*, aparece a partir de los 65 años y representa el 80% de los casos de EA.

La EA esporádica se ajusta a un modelo de enfermedad multifactorial, causada por la interacción de la actividad de varios genes y factores ambientales.

3. Etiopatogenia

Entre los factores que influyen en la aparición de la EA tenemos:

Genéticos:

- Historia familiar positiva, aunque limitada.
- Mutaciones casuales (gen de la proteína precursora del amiloide, APP, gen de la Presenilina 1 (PS1) y 2 (PS2))
- Genotipo de la Apolipoproteína E (la apoE -e4, es un factor de riesgo de EA)

Demográficos:

- Edad (como hemos visto más de 65 años)
- Género (el sexo femenino tiene una mayor incidencia)
- Nutricionales (las dietas hipercalóricas, ricas en ácidos grasos saturados, la obesidad, la excesiva ingesta de alcohol, podrían elevar el riesgo de padecer EA.)
- Actitud existencial

Sin embargo, ninguno de éstos factores es necesario, ni suficiente de manera aislada para causar la enfermedad, lo que implica que es la interacción compleja entre varios de ellos (por ejemplo: apoE, que sería un factor genético y otros no genéticos como la edad y el sexo), además de otros factores que aun nos son desconocidos.

Desde un punto de vista clínico es importante discriminar los pacientes en los que se detectan mutaciones genéticas - como es el caso de mutaciones del la proteína precursora amiloide (APP) o Preseanilina 1 y 2 (PS1,PS2) con una elevada penetrancia- de los casos en que se detecta la presencia de variantes de genes que se comportan como factores de riesgo (apoE-e4 entre otros). En el primer caso, la mutación aporta un diagnóstico etiológico en el paciente, que puede permitir un diagnóstico presintomático y consejo genético a la familia.

En el segundo caso, la información de riesgo es de utilidad co-diagnóstica para el neurólogo, cuando ya existe evidencia de deterioro cognitivo pero no permite realizar predicciones en un individuo concreto asintomático.



4. Teorías etiopatogénicas:

En la EA se producen tres cambios estructurales en el cerebro:

- Acumulación de depósitos proteicos extracelulares, denominadas *placas seniles de amiloide*. Su origen es el péptido beta-amiloide (ABeta-42) derivado de una proteína de mayor tamaño, denominada proteína precursora del amiloide (APP). No se conocen los mecanismos que inducen su aumento, aunque si se conoce que está elevada durante fenómenos de estrés celular.
- Acumulación de depósitos proteicos intracelulares denominados *ovillos neurofibrilares*. Estos ovillos se componen de agregados aberrantes de una proteína denominada Tau, que en la EA está hiperfosforilada lo que impide su función normal. La proteína Tau es una de las MAPs (*Microtubule associated protein tau*)
- Pérdida difusa de neuronas en el hipocampo y el neocórtex

5. Clínica:

El curso natural de la enfermedad puede dividirse en tres estadios:

- Fase silente, cuya duración es desconocida, pero que puede ser superior a los 10 años y en la que la pérdida de neuronas y sinapsis está confinada al córtex
- Fase de deterioro cognitivo leve, se extiende la neurodegeneración y el paciente experimenta cada vez mayores dificultades en las áreas de memoria y atención, pero aun pueden realizar normalmente sus actividades habituales. Los pacientes pueden permanecer en ésta fase 5 años o más. Este es el primero de los dos síndromes característicos de la EA.
- Fase demencial, el proceso patológico se disemina por los lóbulos temporales y parietales y el deterioro se acentúa con alteraciones severas de las áreas cognitivas, de la memoria y de la atención y evidentes alteraciones psicopatológicas y de comportamiento. Este segundo y más característico síndrome clínico de la EA se puede a su vez subdividir en estadio leve, moderado o avanzado.



6. Diagnóstico clínico

En el diagnóstico es esencial una buena historia clínica del paciente, que incluya un interrogatorio no sólo con el paciente sino también con sus familiares. El examen debe incluir tests neuropsicológicos y de neuroimagen. La prueba de la imagen cerebral es crítica en éstos pacientes, en ellos se observa atrofia cortical, a nivel temporal y más concretamente en los hipocampos. La resonancia magnética (RMN) es más adecuada que el TAC o los *scanner*. La utilización de pruebas de neuroimagen basadas en el metabolismo celular como la tomografía de emisión de positrones (PET), permite estudiar la actividad cerebral in vivo mediante la evaluación de procesos bioquímicos y fisiológicos en los que puede observarse un patrón típico de EA.

7. Diagnóstico por el laboratorio.

No existen por el momento marcadores biológicos fiables para el diagnóstico de la EA, sobre todo con capacidad predictiva sobre la evolución de la enfermedad.

Los más utilizados por el momento son la Proteína Tau, liberada al espacio extracelular a partir de neuronas en proceso degenerativo y que se detecta en LCR y la Beta-amiloide, ya que aunque en la EA existe sobreproducción de éste péptido, al depositarse éste, en el parénquima cerebral hay una disminución de su concentración en el LCR. La sensibilidad diagnóstica de la combinación ambos es muy alta, pero existen problemas en cuanto a su especificidad, ya que no son exclusivas de la EA y aparecen en otras enfermedades neurodegenerativas, que se conocen como tautopatías y amiloidopatías

La determinación de la Proteína Tau y del Péptido amiloidótico se realiza mediante inmunoanálisis en LCR, ya que ninguno de los dos atraviesa la barrera hematoencefálica. La proteína Tau se correlaciona con la edad, mientras que el péptido amiloidótico no, y su valor de referencia se sitúa en >500 ng/L

Edad (años)	Valores de referencia
21-50	< 300 ng/L
51-70	< 450 ng/L
71-93	< 500 ng/L

Valores de referencia de la proteína Tau en líquido cefalorraquídeo

Existen muchas líneas de investigación basadas esencialmente en la monitorización de la interacción entre los ADDL (*Amyloid- β derived diffusible ligands*) y anticuerpos específicos contra ellos, mediante espectroscopia LSPR (*localized surface plasmon resonance*) basada en un nanobiosensor óptico. Los ADDL son pequeños monómeros solubles, que ya habían demostrado en estudios anteriores su importancia tanto en la histopatología del Alzheimer como en su fisiología.

Igualmente se estudia el uso de patrones genéticos (*fingerprint*) con el uso de microarrays que permitieran detectar mutaciones en grupos de genes relacionados con la EA, pero están aun en fases iniciales. Las líneas de investigación tratan conseguir que el test diagnóstico se pueda llevar a cabo en muestras de sangre, o incluso de orina, mucho más fáciles de obtener que las de LCR.