



**Ponencia  
sobre el complejo  
de las demencias  
degenerativas:  
solapamientos  
y divergencias**

Director: Alfredo Robles

XIII Congreso Nacional  
de Neurología

Murcia, 2005





# **Ponencia sobre el complejo de las demencias degenerativas: solapamientos y divergencias**

Director: Alfredo Robles

XIII Congreso Nacional  
de Neurología

Murcia, 2005

© Copyright, 2005 Sociedad Española de Neurología

Via Laietana, 57. 08003 Barcelona

[www.sen.es](http://www.sen.es)

ISBN: 84-85424-56-5

Depósito legal: B-25230-05

Printed in EU by I.G. Galileo, S.A.

Realización editorial: Viguera Editores, S.L.

[www.viguera.com](http://www.viguera.com)

Reservado todos los derechos. No se puede reproducir ninguna parte de esta publicación, ni almacenarla en cualquier sistema recuperable ni transmitirla por ningún medio electrónico, mecánico, fotocopiado, en discos, ni por cualquier otra forma de transmisión de información, sin la previa autorización por escrito del titular del Copyright.

## ÍNDICE

1. **Genética de las demencias degenerativas:  
de la enfermedad monogénica a la poligénica compleja**  
J.L. Molinuevo, A. Lleó 5
2. **Proteómica: solapamientos y exclusividades  
en las diversas demencias degenerativas**  
J. Ávila 15
3. **La secuencia patogénica de las enfermedades  
neurodegenerativas: aspectos comunes  
y aspectos divergentes**  
J. García de Yébenes 25
4. **Degenerative dementias: past, present and future**  
A. Kertesz 27
5. **Manifestaciones clínicas de las demencias degenerativas:  
un espectro sindrómico heterogéneo que converge**  
A. Robles 29
6. **Histopatología de las demencias degenerativas: ¿lesiones  
excluyentes, o una cuestión de topografía y proporciones?**  
I. Ferrer 41
7. **Tratamientos de las demencias degenerativas:  
¿dianas comunes o estrategias independientes?**  
A. Frank 43
8. **Necesidad de una nueva terminología:  
nuevos síndromes, nuevas enfermedades**  
J.M. Martínez-Lage 65



# Genética de las demencias degenerativas: de la enfermedad monogénica a la poligénica compleja

J.L. Molinuevo <sup>a</sup>, A. Lleó <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unitat Memòria-Alzheimer. Hospital Clínic i Universitari. Barcelona.

<sup>b</sup> Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

## 1. Introducción

En esta última década se han producido grandes avances en la genética molecular, identificándose un gran número de genes determinantes, cuya mutación permite diagnosticar una enfermedad y de genes de susceptibilidad, cuyos polimorfismos actúan como marcadores de riesgo genético. Asimismo, se han dilucidado algunos de los mecanismos implicados en la patogenia de múltiples enfermedades neurodegenerativas, que cursan con deterioro cognitivo y demencia. La localización en el cromosoma 4 de la alteración genética responsable de la enfermedad de Huntington en 1983 [1], motivó la búsqueda de los genes causales de otras demencias. En este sentido, la enfermedad de Huntington es el paradigma de una enfermedad monogénica, es decir es una enfermedad producida por la alteración de un solo gen, y que en este caso presenta un patrón de herencia autosómico dominante. No obstante, las bases genéticas de la mayoría de entidades

Correspondencia: Dr. José L Molinuevo.

Unitat Memòria-Alzheimer. Servei de Neurologia-ICMSN. Hospital Clínic i Universitari. Villarroel 170. 08036 Barcelona.

Fax: +34 934 518 240. E-mail: jlmoli@clinic.ub.es

neurodegenerativas que cursan con un cuadro de demencia son de mayor complejidad.

En el campo de las enfermedades neurodegenerativas nos encontramos que el término (ej: enfermedad de Alzheimer) con el que se nombra una entidad en realidad incluye a un conjunto de enfermedades de etiología monogénica, así como otras de etiología compleja. Estas últimas a su vez resultan de la interacción de un sustrato genético mal definido y causas ambientales [2]. Este es el caso de la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia frontotemporal (DFT), la demencia por cuerpos de Lewy y algunas enfermedades causadas por priones. En el caso de la EA, se han implicado tres genes [3], el gen de la proteína precursora de amiloide (APP) en el cromosoma 21, el gen de la presenilina 1 (PSEN1) en el cromosoma 14 y el gen de la presenilina 2 (PSEN2) en el cromosoma 1, cuya alteración o mutación puede generar la enfermedad. Asimismo, se han descrito dos genes responsables de la DFT [4,5], el gen de la proteína tau (MAPT) y el de la PSEN1. Por consiguiente, el grado de complejidad de la genética de las demencias neurodegenerativas, es aún mayor del esperado, dado que no sólo un mismo fenotipo puede ser producido por diferentes genotipos, sino que un mismo gen puede a su vez generar fenotipos diversos.

Durante este capítulo, profundizaremos en la genética de la EA y de la DFT, como paradigmas de demencias neurodegenerativas de etiología monogénica y compleja.

## 2. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia que afecta a ancianos de países occidentales. Su incidencia varía desde 0,6 % a la edad de 65 años hasta el 8 % a la de 85 [6], presentando por tanto una prevalencia del 3 % a la edad de 65 años que aumenta casi hasta el 50% al superar los 85 años. La EA es una enfermedad genéticamente heterogénea, multifactorial y ocasionalmente monogé-

nica. En algunos casos es consecuencia de la mutación de un gen que puede localizarse actualmente en tres cromosomas, herencia monogénica, mientras que en la mayoría de pacientes la enfermedad es el resultado de la acción conjunta de varios genes junto a la influencia de factores ambientales y factores mixtos de mayor complejidad, como son el sexo y el envejecimiento [3]. En este sentido, la mayoría de casos de la EA carecen de historia familiar y son de inicio tardío, posterior a los 65 años, si bien un 30 % de pacientes tienen una historia familiar positiva y un 10% de los pacientes presentan un patrón de herencia mendeliano autosómico dominante [7]. En estas familias con patrón autosómico dominante e inicio precoz se han implicado tres genes: el gen de la APP en el cromosoma 21, el gen de la PSEN1 en el cromosoma 14 y el gen de la PSEN2 en el cromosoma 1.

A la vista de estos resultados los factores genéticos que intervienen en la EA se podrían diferenciar en: genes determinantes, cuya mutación genera la enfermedad con una penetrancia cercana al 100% y en genes de susceptibilidad, cuyos polimorfismos tan sólo actúan como factores de riesgo.

## 2.1. Enfermedad de Alzheimer monogénica

Una proporción de casos de EA, entre el 1 y el 10 %, tiene una presentación familiar con un inicio generalmente antes de los 60 años [8]. En estas familias la enfermedad se transmite con un patrón de herencia mendeliana autosómico dominante. Los esfuerzos iniciales para comprender el papel de la genética en la patogenia de la EA, se basaron en los años 80 en la realización de estudios moleculares de ligamiento convencional en familias multigeneracionales afectos de EA de inicio precoz [9]. Los hallazgos iniciales sugirieron que en una región del cromosoma 21 podía encontrarse un gen que albergase la alteración responsable de la enfermedad. En 1990, la primera mutación del gen de la APP se descubrió en una familia que presentaba hemorragias cerebrales asociada a amiloidosis de los vasos sanguíneos cerebrales (*Dutch type hereditary cerebral hemorrhages with amyloidosis*) [10]. Desde entonces se han descrito 16 mutaciones asociadas a EA en el gen de la APP,

cromosoma 21q21.2, las cuales representan tan sólo un 5% de los casos familiares [11]. Todas estas mutaciones son puntuales, es decir que generan un cambio en la secuencia de aminoácidos, y se localizan dentro o cercanas a la porción del gen de la APP que codifica el péptido  $\beta$ -amiloide. Estos hallazgos junto al descubrimiento que el péptido de  $\beta$ -amiloide forma fibrillas neurotóxicas, sugirieron que la disfunción neuronal y eventualmente la enfermedad eran secundarias a la deposición y acumulación de  $\beta$ -amiloide. Recientemente, se ha definido que la forma de amiloide  $\beta$ 1-42 es la que fundamentalmente se acumula y se aglutina formando las denominadas placas seniles propias de la EA. Las mutaciones del gen de la APP suponen menos de un 0,1% de los casos de EA, no obstante presentan una penetrancia completa y producen la enfermedad entre la cuarta y séptima década de la vida.

Un año después de identificar la primera mutación patógena en el gen de la APP, se determinó un segundo *locus* en el cromosoma 14q24.3, un gen que fue posteriormente identificado y denominado presenilina 1. Este gen codifica una porción altamente conservada de una proteína transmembrana que es necesaria para el funcionamiento de las  $\gamma$ -secretasas. La APP es una proteína de membrana que su metabolización se inicia con la acción de una  $\alpha$ -secretasa o una  $\beta$ -secretasa. La actuación de estas enzimas genera un metabolito sobre el que posteriormente actúa la  $\gamma$ -secretasa. Por tanto, las  $\gamma$ -secretasas son unas enzimas que se encargan del procesamiento del residuo derivado de la metabolización de la APP por la actuación de las  $\alpha$  o  $\beta$ -secretasas. Si en el primer paso actúa la  $\alpha$ -secretasa, la hidrólisis producida por la  $\gamma$ -secretasa genera un fragmento de amiloide que no se deposita y que por consiguiente no es patógeno. Si por el contrario en el primer paso actúa la  $\beta$ -secretasa la metabolización final por parte de la  $\gamma$ -secretasa genera la amiloide  $\beta$ 1-40 y la amiloide  $\beta$ 1-42, siendo este último residuo altamente hidrofóbico y con gran tendencia al depósito y formación de fibrillas. En este segundo caso, la  $\gamma$ -secretasa es el enzima responsable del último paso en la producción de la amiloide  $\beta$ 1-42 [12,13]. Las mutaciones en el gen de la PSEN1 actuarían a través de un mecanismo de ganancia de función, probablemente de la  $\gamma$ -secretasa, facilitando la producción

de amiloide  $\beta$ 1-42. Se considera que el gen de la PSEN1 es responsable del 50% de los casos familiares con patrón autosómico dominante al haberse identificado 140 mutaciones patógenas [10]. La edad media de inicio de la enfermedad en estas familias es 44 años, siendo la penetrancia prácticamente completa a la edad de 65 años. La progresión suele ser rápida, 6-7 años, y en el curso de la enfermedad pueden aparecer crisis y mioclonias, si bien algunos pacientes presentan un fenotipo clínicamente similar al observado en la EA esporádica.

Recientemente se han descubierto diez mutaciones en el gen de la PSEN2 [14] localizado en el cromosoma 1. Estas mutaciones en la actualidad suponen un 1-3% de las mutaciones descritas. La PSEN2 es una proteína transmembrana que presenta una gran similitud molecular con la PSEN1, por lo que el mecanismo patógeno de actuación sería similar. La edad media de presentación en estas familias fue superior a la observada en las mutaciones de la APP y la PSEN1, acercándose a los 60 años, siendo a su vez el rango de inicio de la enfermedad más amplio. Asimismo, alguna de estas familias ha presentado un fenotipo diferente del observado en la EA esporádica, con un patrón clínico de presentación que recordaba a la demencia frontotemporal [15].

A pesar que no existen estudios epidemiológicos que evalúen la contribución de estos genes en la producción de la enfermedad, estas mutaciones explicarían la enfermedad en la mitad de las familias con patrón autosómico dominante [7], resultados concordantes con la experiencia obtenida en nuestro centro [16]. En la otra mitad probablemente nuevas mutaciones en estos genes o en nuevos genes todavía por descubrir explicarían la enfermedad. En este sentido, el gen de la PSEN1 se ha estimado como responsable de un 6% de los casos de EA de inicio precoz, antes de los 65 años, porcentaje que aumenta al 9% en los casos familiares y a un 18% cuando el patrón de herencia es autosómico dominante [17]. Otros estudios sugieren que los genes de la PSEN1 y la APP son responsables del 71% de las mutaciones en la EA de inicio precoz con una penetrancia prácticamente completa y que el 90% de los individuos que presentan una mutación en el gen de la PSEN1 desarrollan la enfermedad antes de los 60 años [8]. A la vista de estos estudios parece

evidente que la búsqueda de mutaciones responsable de la EA será probablemente fructuosa en pacientes de inicio precoz y que numerosas familias podrán beneficiarse de un diagnóstico predictivo.

La utilidad en el proceso diagnóstico de estas mutaciones está por determinar así como el consejo genético y el diagnóstico presintomático a ofrecer a los familiares asintomáticos. En este sentido, nuestros resultados preliminares sugieren que el diagnóstico presintomático y el consejo genético de estas familias es seguro y beneficioso, cuando se realiza con el soporte asistencial apropiado [18].

### **2.1. Enfermedad de Alzheimer de etiología compleja**

Los factores genéticos de la EA de inicio tardío y etiología compleja son más complicados de definir. Estudios de ligamiento en muestras que incluían más de 500 familias no pudieron identificar ningún factor genético responsable de la patogenia de la enfermedad, si bien estudios de desequilibrio de ligamiento en estos locus fueron capaces de detectar con mayor facilidad genes que se comportan como factor de riesgo de la EA. El estudio de genes candidatos produjo su fruto en 1993, al descubrirse el polimorfismo  $\epsilon 4$  del gen de la APOE [19]. El gen de la APOE tiene su locus en el brazo largo del cromosoma 19 (19q 13.2) y posee 3 alelos designados  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$  respectivamente derivados de dos polimorfismos situados en las posiciones 112 y 158 del gen. El alelo  $\epsilon 3$  y el genotipo  $\epsilon 3/\epsilon 3$  son los más frecuentes en la población, con una frecuencia aproximada del 80%. Numerosos estudios han demostrado que el alelo  $\epsilon 4$  del APOE se encuentra con mayor frecuencia en los pacientes con EA mientras que el alelo  $\epsilon 2$  se encuentra con menor frecuencia infiriéndose de estos resultados que el APOE- $\epsilon 4$  constituye un factor de riesgo para sufrir la enfermedad y que el alelo  $\epsilon 2$  es un factor protector [20]. Estos hallazgos se han replicado en un gran número de estudios, habiéndose también descrito un efecto de dosis [21], de forma que la presencia de un alelo  $\epsilon 4$  se asocia con un riesgo moderado (odds ratio de 2,2 a 4,4) y la presencia de dos copias se asocia con un riesgo elevado (odds ratio de 5,1 a 17,9). El genotipo APOE influye a su vez en la

edad de inicio de la enfermedad, presentando un inicio más precoz los portadores del alelo  $\epsilon 4$  [22] y la determinación del alelo  $\epsilon 4$  puede aumentar la especificidad del diagnóstico clínico de EA [23,24]. No obstante, debido a que el alelo  $\epsilon 4$  se encuentra también en la población general y que algunos portadores del APOE  $\epsilon 4$  sobreviven hasta edades avanzadas sin padecer ningún tipo de trastorno cognitivo, su uso como instrumento diagnóstico carece de utilidad y su papel en la práctica clínica diaria está todavía por esclarecer, constituyendo de momento un mero instrumento de investigación

Hasta finales del 2004, la EA representaba un ejemplo de enfermedad donde un mismo fenotipo podía ser producido por genotipos y patrones de herencia diferentes. Asimismo, la aparición de una mutación en cualquiera de los 3 genes determinantes eran considerados, sin ninguna duda, como el responsable etiológico de la misma. Esta realidad es más compleja, pues como veremos a continuación las mutaciones del gen de la PSEN1 también pueden dar lugar a un fenotipo clínico y patológico de enfermedad de Pick, quedando cualquier asociación fenotipo-genotipo y a la inversa completamente en entredicho.

### 3. Demencia frontotemporal

La demencia frontotemporal es una entidad clínica definida por un cambio progresivo en la personalidad, caracterizado por dificultades en modular el comportamiento y respuestas o actividades inapropiadas, y por una alteración temprana y progresiva del lenguaje [25]. La anatomía patológica de este tipo de demencia se caracteriza macroscópicamente por la atrofia frontotemporal, pudiendo identificarse a nivel microscópico diferentes sustratos patológicos: inclusiones ubiquinadas, depósitos de tau, cuerpos de Pick, y neuronas balonadas [26].

En 1994, Wilhelmsen et al. localizaron un *locus* responsable de la aparición de demencia frontotemporal con parkinsonismo en una región de 12-cM localizada en el cromosoma 17q21-22 entre D17S800 y D17S787, si bien en estas familias no se

encontró una mutación determinante [27]. Además de este *locus*, se ha observado ligamiento asociado al cromosoma 3p11.1-q11.2 y otro en el cromosoma 9q21-q22, donde la demencia frontotemporal se asociaba a enfermedad de motoneurona. Posteriormente se identificaron numerosas mutaciones causales de la enfermedad [28] y se amplió el espectro clínico de las alteraciones neurológicas generadas por la mutación del gen de la proteína tau (cromosoma 17q21-22). Un estudio ha demostrado que el 50% de los casos familiares de demencia frontotemporal presenta una mutación en el gen de la proteína, denominado MAPT (*microtubule associated protein tau*) responsable de la enfermedad [4]. Estos hallazgos sugerían que aunque la demencia frontotemporal familiar es poco frecuente, presenta una elevada carga genética y que probablemente nuevos genes estaban por identificar.

En este sentido, recientemente se ha descrito la presencia de una mutación en el gen de la PSEN1 que paradójicamente generaba una enfermedad de Pick en ausencia de depósitos de amiloide [5], este hecho no solo refleja la heterogeneidad genética de las enfermedades neurodegenerativas, sino también la gran variabilidad fenotípica asociada a las diversas mutaciones. Asimismo y apoyando esta hipótesis, se ha descrito otro fenotipo que combina alteraciones anatomopatológicas propias de la EA junto con cuerpos de Pick [29]. Ambas aportaciones recientes implican que la presenilina y el complejo secretasa tiene un papel relevante en la patogénesis no solo de la EA sino también de la DFT, y que esta proteína no solo se asocia a la producción de amiloide sino que debe tener un papel directo en la génesis de los depósitos de proteína tau [30].

## Conclusiones

Las bases genéticas de las demencias neurodegenerativas son muy complejas, siendo hoy en día imposible establecer una adecuada correlación fenotipo-genotipo ni genotipo-fenotipo. Asimismo, la propia definición de enfermedad es especialmente difícil, pues un determinado cuadro clínico puede corresponderse con diversos

sustratos patológicos y genéticos, y a la inversa. Si fuéramos estrictos acabaríamos concluyendo que la enfermedad de una persona es consecuencia de un proceso etiológico individual e irrepetible, y por tanto lejos de existir una enfermedad de Alzheimer, existirían millones de ellas, que de forma genérica podríamos agrupar como síndrome de Alzheimer.

## Bibliografía

1. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 1983;306:234-238.
2. Bird TD. Genetic factors in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2005;352:862-4.
3. Cruts M, Van Broeckhoven C. Molecular Genetics of Alzheimer's Disease. In: J Growdon, M Rossor (eds), *The Dementias*. Woburn: Butterworth-Heinemann, 1998: 155-170.
4. Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, et al. Mutation in the tau gene in familial multisystem tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:7737-7741.
5. Dermaut B, Kumar-Singh S, Engelborghs S, et al. A novel presenilin 1 mutation associated with Pick's disease but not beta-amyloid plaques. *Ann Neurol* 2004;55:617-26.
6. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, Albert MS, Pilgrim DM, Chown MJ, et al. Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA* 1995; 273: 1354-1359.
7. Rosenberg RN. The molecular and genetic basis of AD: the end of the beginning. The 2000 Wartenberg lecture. *Neurology* 2000; 54: 2045-2054.
8. Rogaeva EA, Fafel KC, Song H, et al. Screening for PS-1 mutations in a referral-based series of AD cases: 21 novel mutations. *Neurology* 2001;57:621-626.
9. Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, Bruns GA, St George-Hyslop P, van Keuren ML, et al. Amyloid  $\beta$  protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 1987; 235: 880-884.
10. Haan J, Lanser JB, Zijderveld I, van der Does IG, Roos RA. Dementia in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type. *Arch Neurol* 1990;47:965-7.
11. Lippa CF, Swearer JM, Kane KJ, Nochlin D, Bird TD, Ghetti B, et al. Familial Alzheimer's disease: site of mutation influences clinical phenotype. *Ann Neurol* 200; 48: 376-379.
12. Esler WP, Wolfe MS. A portrait of Alzheimer secretases- new features and familiar faces. *Science* 2001;293:1449-54.
13. Scheuner D, Eckman C, Jensen M, et al. Secreted amyloid [ $\beta$ ]-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med* 1996;2:864-870.

14. Ezquerro M, Lleó A, Castellvi M, Queralt R, Santacruz P, et al. A novel mutation in the PSEN2 gene (T430M) associated with variable expression in a family with early-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003;60:1149-51.
15. Queralt R, Ezquerro M, Lleó A, Castellvi M, Gelpi J, et al. A novel mutation (V89L) in the presenilin 1 gene in a family with early onset Alzheimer's disease and marked behavioural disturbances. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:266-9.
16. Lleó A, Blesa R, Queralt R, Ezquerro M, Molinuevo JL, et al. Frequency of mutations in the presenilin and amyloid precursor protein genes in early-onset Alzheimer's disease in Spain. *Arch Neurol* 2002;11:1759-1763.
17. Cruts M, Van Duijn C, Backhovens H, et al. Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile AD. *Hum mol Gen* 1998;7:43-51.
18. Molinuevo JL, Pintor L, Peri JM, Lleó A, Oliva R, et al. Emotional reactions to predictive testing in Alzheimer's disease and other inherited dementias. *Am J Alz Dis* 2005; en prensa
19. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS et al. Apolipoprotein E: High-avidity binding to  $\beta$ -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1977-1981.
20. Alzheimer's Disease Collaborative Group, 1993. Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993; 342: 737-738.
21. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261: 921-923.
22. Blacker D, Haines JL, Rodes L, Terwedow H, Go RC, Harrel LE, et al. ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease. The NIMH genetics initiative. *Neurology* 1997; 48:139-147.
23. Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993;342:697-699.
24. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses A, et al. Utility of the Apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1998;338:506-511.
25. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2001;58:1803-1809.
26. Jackson M, Lowe J. The new neuropathology of degenerative frontotemporal dementias. *Acta Neuropathol* 1996;91:127-134.
27. Wilhelmsen KC, Lynch T, Pavlou E, Higgins M, Nygaard TG. Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21-22. *Am J Hum Genet* 1994;55:1159-65.
28. Morris HR, Khan NM, Jansen JC, et al. The genetic and pathological classification of familial frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2001;58:1813-1816
29. Halliday GM, Song YJ, Lepar G, Brooks WS, Kwok JB, et al. Pick bodies in a family with presenilin-1 Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2005; 57:139-43
30. Saura CA, Choi SY, Beglopoulos V, Malkani S, Zhang D, et al. Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration. *Neuron* 2004;42:23-36.

# Proteómica: solapamientos y exclusividades en las diversas demencias degenerativas

J. Ávila

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC-UAM. Madrid.

## Resumen

La formación de agregados proteicos aberrantes es una característica común de varios procesos neurodegenerativos. En algunos de estos procesos neurodegenerativos (tauopatías), los agregados están formados por polímeros de la proteína asociada a los microtúbulos, conocida como tau. En este trabajo se comentará como posiblemente a través de su fosforilación la proteína tau se ensambla en enfermedades como la de Alzheimer o la demencia frontotemporal.

## Summary

The formation of aberrant proteic aggregates is a common feature for several neurodegenerative processes. In some of these neurodegenerative processes (tauopathies), the aggregates are composed by polymers of the microtubule associated protein, known as tau protein. In this work we will comment how, through its phosphorylation, tau protein is assembled in diseases like Alzheimer's disease or frontotemporal dementia.

Correspondencia: Dr. Jesús Avila

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Facultad de Ciencias. Campus de Cantoblanco. Universidad Autónoma de Madrid. 28049 Madrid. E-mail: javila@cbm.uam.es

## Introducción

Se ha observado la presencia de agregados proteicos aberrantes en diferentes enfermedades neurodegenerativas (proteinopatías). Estos agregados tienen un componente proteico fundamental, integrado por proteínas diferentes y específicas para cada tipo de enfermedad. A este componente fundamental, se asocian otros componentes de naturaleza proteica o no proteica. Hay varios ejemplos de proteinopatías, en dónde se forman polímeros de una proteína, tales como los agregados de la proteína del prion en las encefalopatías espongiiformes; los agregados de las diferentes tipos de ataxinas en las distintas ataxias cerebelosas; los agregados de  $\alpha$ -sinucleína en la enfermedad de Parkinson, los agregados de huntingtina en la enfermedad de Huntington; o los agregados de la proteína asociada a los microtúbulos, conocida como tau, en las enfermedades de Alzheimer, de Pick y en otras tauopatías [15].

En la enfermedad de Alzheimer existen dos tipos de agregados aberrantes, las placas seniles (SP) y los ovillos neurofibrilares (NFT) [1]. Las SP tienen como componente fundamental a un péptido de 40 o 42 residuos conocido como el péptido beta amiloide [18], mientras que en los NFT el componente fundamental es la proteína tau hiperfosforilada [13].

Estos agregados que se forman en las diferentes enfermedades permanecen dentro de las neuronas sin ser destruidos, posiblemente porque el sistema (proteasoma) encargado en su degradación es incapaz de hacerlo. La implicación pues de un mal funcionamiento del proteasoma en estas enfermedades es algo que se está analizando [6] pero de lo que no se comentará en esta revisión.

Por otra parte, se discute si la aparición de los diferentes agregados se debe a una reacción de la neurona como mecanismo de protección, o por el contrario, es un proceso tóxico conducente a la muerte neuronal. En algunos casos como la enfermedad de Huntington, parece más probable la primera posibilidad [2], mientras que en otras enfermedades neurodegenerativas parece más probable la segunda posibilidad [15].

## La enfermedad de Alzheimer es una demencia senil

La enfermedad de Alzheimer (AD) es una demencia senil, y se ha observado que el número de SP está correlacionado con la edad del paciente, mientras que la patología asociada a la aparición de NFT se relaciona más con el nivel de demencia [4]. Esta posible relación entre la demencia y la aparición de agregados aberrantes de tau (NFT) está de acuerdo con la existencia de otras demencias (tauopatías), en dónde se encuentran agregados de tau hiperfosforilado (Tabla I) [15].

### Tau y tauopatías

Es obvio que para que se formen agregados de tau se necesita que tau esté presente. Con objeto de conocer la importancia de tau en condiciones no patológicas, se aislaron ratones mutantes [8,14]. Dos tipos de ratones carentes de tau han sido caracterizados. En un caso [8], apenas fueron observadas diferencias entre los mutantes y la estirpe silvestre. En el otro caso [14], se observaron algunas deficiencias en el mutante. Ambos tipos de ratones mutantes eran viables y se reproducían sin problemas.

Así pues, se especula con que la función de la proteína tau, posiblemente relacionada con neuritogénesis [7], puede ser reemplazada o complementada por otra proteína presente en el ratón mutante.

Por otra parte, se ha observado que la cantidad de tau presente en diferentes tipos neuronales es variable (Santa-María et al., resultados no publicados). Adicionalmente, y dado que la proteína tau puede tener diferentes isoformas, como consecuencia del procesamiento alternativo de su RNA, también se han encontrado neuronas con diferentes proporciones de estas isoformas [11]. Igualmente, se ha observado que la proporción de estas isoformas de tau puede variar durante el desarrollo [15].

En las diferentes tauopatías (Tabla I) la patología puede estar localizada en diferentes regiones del sistema nervioso (Figura 1), sugiriéndose que la aparición de

Tabla I

**Descripción de algunas tauopatías y del lugar dónde se localiza la patología.**

**Enfermedades con agregación patológica de tau**

<b>Con placas seniles</b>	<b>Localización</b>
Enfermedad de Alzheimer	Atrofia general, sobre todo en lóbulos temporal y parietal
<b>Sin placas seniles</b>	
Demencia frontotemporal asociada al cromosoma 17	Atrofia frontoparietal
Degeneración corticobasal	Atrofia frontotemporal
Enfermedad de Pick	Atrofia del lóbulo <b>frontal</b>
Parálisis supranuclear progresiva	Atrofia del tronco del encéfalo

los agregados aberrantes puede ser debida a diferentes causas, en cada caso. Sin embargo, en todos los casos que se han estudiado la aparición de los agregados aberrantes, independientemente de la localización patológica, se ha relacionado la agregación con una hiperfosforilación de tau [15]. También se ha sugerido que cambios en la proporción de las diferentes isoformas de tau en una neurona puede dar lugar a determinadas patologías [15].

## **Fosforilación y agregación de tau**

Se ha relacionado la fosforilación de tau, en algunos residuos, como el primer paso

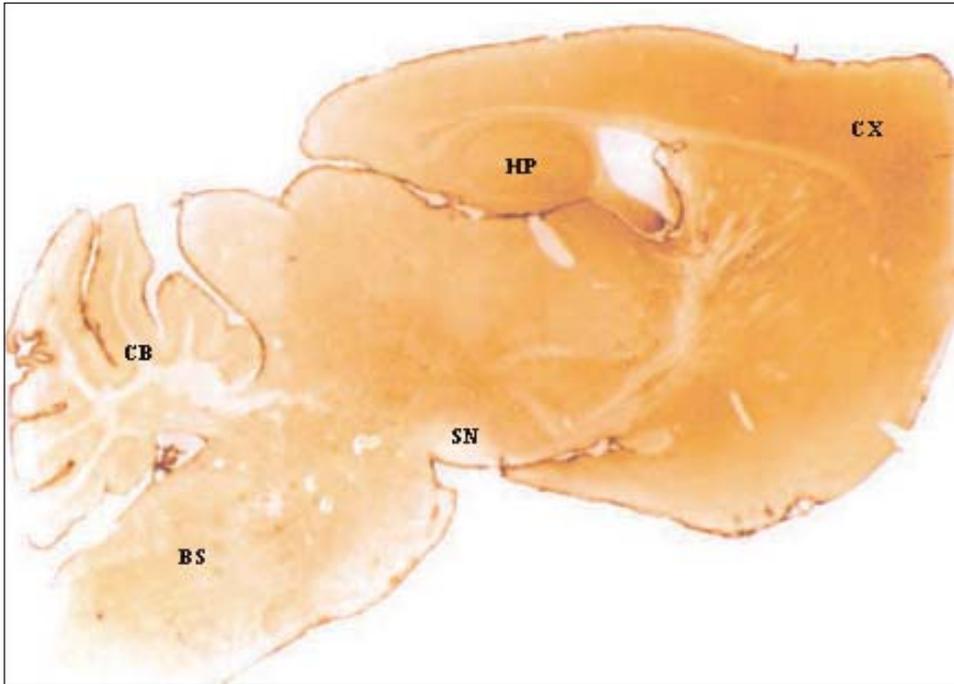


Figura 1

**Análisis de inmunocitoquímica que muestra la cantidad de tau en las distintas regiones cerebrales en un corte sagital. Los cortes sagitales de cerebro de ratón fueron incubados con el anticuerpo tau-5 dirigido contra la proteína tau. Se muestra la tinción que marca el anticuerpo en las diferentes regiones cerebrales: substantia nigra (SN), hipocampo (HP), cortex (CX), tronco cerebral (BS) y cerebelo (CB). En el caso de la SN, se encontró una débil tinción.**

para una posterior agregación de la proteína. Como en algunas tauopatías, los mismos sitios de tau se fosforilan, se ha especulado que en algunos casos diferentes quinasas, localizadas en diferentes tipos neuronales, podrían fosforilar sitios similares de tau.

La posible relación entre fosforilación y agregación de tau se ha estudiado en un ratón transgénico [16] que expresa la proteína tau humana con alguna de las

mutaciones que se han encontrado en la demencia frontotemporal asociada al cromosoma 17 (FTDP-17) [26]. En el cromosoma 17 está el gen que codifica a la proteína tau, y mutaciones en esta proteína son la causa de la aberración agregante de tau [15]. Previamente a su agregación, la proteína tau mutada se fosforila por diferentes quinasas, y se ha visto que la proteína mutada fosforilada no puede defosforilarse, como lo hace la proteína no mutada, pues la fosfatasa implicada en su defosforilación no la reconoce al encontrarse mutada [10]. Por ello, la proteína mutante se hiperfosforila. Posteriormente, la proteína modificada se ensambla, y filamentos de tau aberrantes pueden observarse.

Para conocer si la fosforilación de tau estaba relacionada con su agregación, se inhibió a la quinasa GSK3, que es la que modifica en más residuos en la proteína tau, con sales de litio [20], un inhibidor específico de la quinasa, observándose que cuando GSK3 está inhibida, la fosforilación de tau disminuye dramáticamente, y no se forman filamentos [22]. Estos resultados sugieren una relación entre fosforilación de tau y su ensamblaje.

### **La fosforilación de tau por GSK3 puede ser necesaria, pero no suficiente para su agregación**

Para conocer si la simple fosforilación de la proteína tau por GSK3 era suficiente para dar lugar a los agregados aberrantes, se aisló a un ratón transgénico [17], condicional, que sobreexpresaba GSK3 en hipocampo y corteza, las zonas más dañadas en la enfermedad de Alzheimer.

En dicho ratón, tau estaba hiperfosforilado, pero no se ensamblaba en polímeros, sugiriéndose que la fosforilación de tau por GSK3 podría ser necesaria pero no suficiente para formar agregados aberrantes, en los modelos utilizados de ratón. Posiblemente, se puede requerir otro tipo de fosforilaciones o modificaciones que faciliten la agregación de tau. En este sentido, no se descarta que los agregados del péptido beta amiloide, que forma las SP, pueda facilitar la modificación de la proteína de un modo diferente a su fosforilación por GSK3.

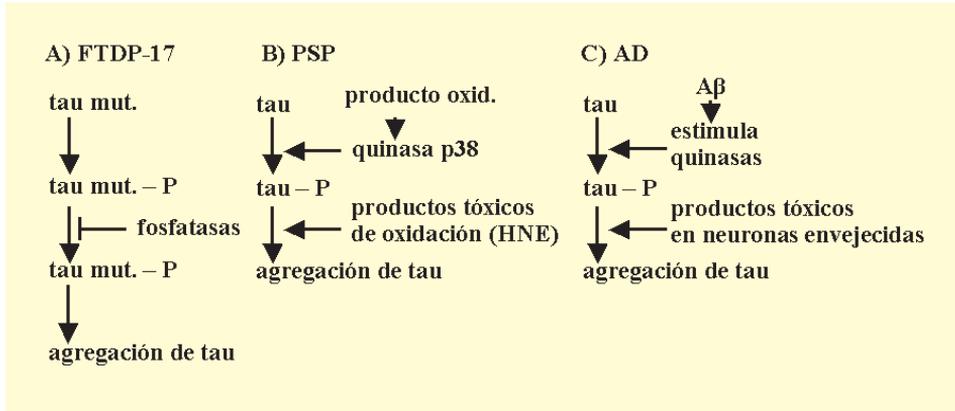


Figura 2

Hipótesis de trabajo para explicar el mecanismo de formación de agregados aberrantes en:

A) FTDP-17, B) PSP, c) AD.

En A) la presencia de mutaciones evita la defosforilación del tau fosforilado por GSK3 (y otras quinasa), por PP2A; y facilita su agregación. En B) la presencia de productos tóxicos de oxidación da lugar a la activación de las "stress" quinasa como la p38 que fosforila a tau, y a facilitar el ensamblaje de tau, debido a la presencia de un producto tóxico de oxidación, el hidroxinonenal (HNE). En C) tau puede fosforilarse por quinasa inducidas por el péptido beta-amiloide (Aβ) y, posteriormente, ensamblarse por la presencia de productos tóxicos de oxidación que pueden acumularse en neuronas envejecidas.

### ¿Cómo afecta la presencia de agregados de beta-amiloide a la fosforilación de tau?

Para responder a esta pregunta se obtuvo un ratón doble transgénico que expresaba la proteína tau con las mutaciones encontradas en la FTDP-17 y que expresaba la proteína precursora del amiloide (APP) con las denominadas mutaciones suecas [19] que facilitan la formación del péptido beta amiloide.

Este ratón doble transgénico expresaba filamentos aberrantes de tau y agregados aberrantes del péptido beta amiloide [23]. La proteína tau estaba fosforilada no sólo

en los sitios modificables por GSK3, sino en otros sitios, debido posiblemente a la presencia de los agregados del péptido beta amiloide que podrían estimular a otras quinasas. Esta fosforilación adicional podría estar implicada en que los polímeros filamentosos de tau tuvieran un tamaño parecido al de los que se encuentran en los pacientes que sufren la enfermedad de Alzheimer.

La localización de los sitios adicionales de fosforilación, observada en presencia de los depósitos de beta amiloide, estaba en la zona de interacción de tau con los microtúbulos. Como consecuencia de dicha fosforilación, la interacción de tau con los microtúbulos disminuye, facilitándose su autoagregación [5].

## **Posibles modelos de agregación de tau en diferentes tauopatías**

Experimentos in vitro han indicado que tau se autoasocia consigo mismo a través de una secuencia presente en la región de tau con los microtúbulos [21,24]. Esta región es susceptible de fosforilación por una quinasa diferente a GSK3 [5], y los sitios fosforilados tanto por esa quinasa como por GSK3, pueden interferir, una vez modificados, la interacción de tau con los microtúbulos [5]. Así pues, las fosforilaciones de tau pueden disminuir su interacción con microtúbulos dejando accesible la región a través de la cual tau interacciona consigo mismo.

Como posibles modelos de trabajo para analizar los mecanismos de diferentes tauopatías como la FTDP-17, la PSP o la AD, indicamos lo que se muestra en la Figura 2.

En el caso de la FTDP-17, de origen familiar, diferentes mutaciones en la molécula de tau afectan tanto a su nivel de fosforilación [9,10], como su capacidad de ensamblaje [3], existiendo una relación entre mutación de tau y formación de agregados en los que tau polimeriza en fibras de pequeño calibre.

Para el caso de la parálisis supranuclear progresiva (PSP), se sugiere que la aparición de agregados de tau podría estar relacionada con la aparición de productos

tóxicos de oxidación que podrían estimular la actividad de las denominadas “stress” quinasas que modificarían a tau y que podrían facilitar el ensamblaje de tau [12].

Para el caso de AD, cuyo mayor riesgo es el envejecimiento, se sugiere una hiperfosforilación de tau por GSK3 y por otras quinasas, cuya actividad podría estar regulada por la presencia de agregados del péptido amiloide [5]. Este tau hiperfosforilado podría ensamblarse en presencia de algunos compuestos [25], que podrían acumularse en neuronas envejecidas. En la actualidad se está trabajando sobre estos modelos.

## Bibliografía

1. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirninde. *Z. Psychiatr. Psych. Gerichtl. Med.* 1907;64:146-8.
2. Arrasate M, Mitra S, Schweitzer ES, et al. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature* 2004;431:805-10.
3. Arrasate M, Pérez M, Armas-Portela R, et al. Polymerization of tau peptides into fibrillar structures. The effect of FTDP-17 mutations. *FEBS Lett.* 1999;446:199-202.
4. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, et al. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:631-9.
5. Avila J, Lucas JJ, Perez M, et al. Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiol Rev* 2004;84:361-84.
6. Bence NF, Sampat RM, Kopito RR. Impairment of the ubiquitin-proteasome system by protein aggregation. *Science* 2001;292:1552-5.
7. Caceres A, Kosik KS. Inhibition of neurite polarity by tau antisense oligonucleotides in primary cerebellar neurons. *Nature* 1990;343:461-3.
8. Dawson HN, Ferreira A, Eyster MV, et al. Inhibition of neuronal maturation in primary hippocampal neurons from tau deficient mice. *J Cell Sci* 2001;114:1179-87.
9. Goedert M, Jakes R, Qi Z, et al. Protein phosphatase 2A is the major enzyme in brain that dephosphorylates tau protein phosphorylated by proline-directed protein kinases or cyclic AMP-dependent protein kinase. *J Neurochem* 1995;65:2804-7.
10. Goedert M, Satumtira S, Jakes R, et al. Reduced binding of protein phosphatase 2A to tau protein with frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 mutations. *J Neurochem* 2000;75:2155-62.
11. Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, et al. Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *EMBO J.* 1989;8:393-9.

12. Gomez-Ramos A, Diaz-Nido J, Smith MA, et al. Effect of the lipid peroxidation product acrolein on tau phosphorylation in neural cells. *J Neurosci Res* 2003;71:863-70.
13. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, et al. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986;83:4913-7.
14. Harada A, Oguchi K, Okabe S, et al. Altered microtubule organization in small-calibre axons of mice lacking tau protein. *Nature* 1994;369:488-91.
15. Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:1121-59.
16. Lim F, Hernandez F, Lucas JJ, et al. FTDP-17 mutations in tau transgenic mice provoke lysosomal abnormalities and Tau filaments in forebrain. *Mol Cell Neurosci* 2001;18:702-14.
17. Lucas JJ, Hernandez F, Gomez-Ramos P, et al. Decreased nuclear beta-catenin, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration in GSK-3beta conditional transgenic mice. *Embo J* 2001;20:27-39.
18. Masters CL, Simms G, Weinman NA, et al. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:4245-9.
19. Mullan M, Crawford F, Axelman K, et al. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of beta-amyloid. *Nat Genet* 1992;1:345-7.
20. Muñoz-Montañón JR, Moreno FJ, Avila J, et al. Lithium inhibits Alzheimer's disease-like tau protein phosphorylation in neurons. *FEBS Lett* 1997;411:183-8.
21. Perez M, Arrasate M, Montejo De Garcini E, et al. In vitro assembly of tau protein: mapping the regions involved in filament formation. *Biochemistry* 2001;40:5983-91.
22. Perez M, Hernandez F, Lim F, et al. Chronic lithium treatment decreases mutant tau protein aggregation in a transgenic mouse model. *J Alzheimers Dis* 2003;5:301-8.
23. Perez M, Ribe E, Rubio A, et al. Characterization of a double (amyloid precursor protein-tau) transgenic: tau phosphorylation and aggregation. *Neuroscience* 2005;130:339-47.
24. Perez M, Valpuesta JM, Medina M, et al. Polymerization of tau into filaments in the presence of heparin: the minimal sequence required for tau-tau interaction. *J Neurochem* 1996;67:1183-90.
25. Santa-Maria I, Hernandez F, Martin CP, et al. Quinones facilitate the self-assembly of the phosphorylated tubulin binding region of tau into fibrillar polymers. *Biochemistry* 2004;43:2888-97.
26. Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, et al. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:7737-41.

# La secuencia patogénica de las enfermedades neurodegenerativas: aspectos comunes y aspectos divergentes

J. García de Yébenes

Servicio de Neurología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un conjunto de procesos clínico-patológicos que se caracterizan por cursar sin evidencia de lesión exógena (infección, isquemia, trauma, tumor, etc), por afectar de manera preferente a uno o varios sistemas neuronales (sustancia nigra, estriado, cerebelo, cortex hipocámpico y entorrinal, cortex frontal y temporal, motoneuronas, etc), por presentar un curso insidioso, carácter progresivo y por su inicio en la madurez o en la senilidad. Estas enfermedades se definieron por la presencia de unas características clínico-patológicas que en su momento fueron consideradas como únicas, pero que luego se ha visto que tienen fronteras porosas y borrosas.

Salvo la enfermedad de Huntington, todas las enfermedades neurodegenerativas aparecen de forma esporádica y hereditaria, y las formas hereditarias son atribuibles a múltiples mutaciones de distintos genes, lo que implica que las causas de estas enfermedades son múltiples. Sin embargo sus mecanismos de producción están relacionados con la disfunción de un número corto de proteínas neurales, que con frecuencia se interrelacionan. La diversidad de los fenotipos clínico-patológicos se debe al predominio de afectación neuronal de una misma disfunción proteica en distintos individuos.

El efecto de la disfunción de las mencionadas proteínas se traduce en muerte neuronal, que está mediada por múltiples mecanismos, los más populares de los cuales son el exceso de radicales libres y de excitación neuronal y el déficit de

producción de energía. Otros mecanismos posiblemente implicados incluyen la acumulación de metabolitos neurotóxicos, citoquinas inflamatorias, sustancias pro-apoptóticas, déficit de factores autotróficos, etc.

Las variables interindividuales que se encuentran en sujetos con la misma enfermedad (por ejemplo, en miembros de la misma familia, portadores de la misma mutación) o las coincidencias que se encuentran entre sujetos afectados de procesos atribuibles a distintos mecanismos deben entenderse por el patrón específico de lesión neuronal existente en cada sujeto. Este patrón depende de la combinación de las siguientes variables:

1. Mecanismos hereditarios de carácter mendeliano: El impacto de la mutación en el caso de que esta sea responsable del proceso, depende de la severidad del trastorno funcional que provoca. Por ejemplo, la mutación E46K de  $\alpha$ -sinucleína tiene un impacto mayor sobre la funcionalidad de la proteína que la de la A53T. Por tanto, el "umbral tóxico" será mayor, afectará a células más protegidas y cursará con un fenotipo más amplio. La edad de inicio será mas precoz y el riesgo de demencia mayor. Lo mismo puede decirse de un paciente con enfermedad de Huntington con una expansión de 40 tripletes CAG o con 56.
2. Mecanismos hereditarios de carácter no mendeliano: Empiezan a ser conocidos, pero queda mucho por investigar. Puede ser el caso de los polimorfismos de apolipoproteína E en enfermedad de Alzheimer o de tau en taupatías.
3. Biológicos: El impacto de los factores de riesgo vascular, del trauma craneal, de la inmunización con algunas vacunas, de la exposición a determinados agentes biológicos, etc., empieza también a ser evaluado.
4. Farmacológico y toxicológico: La exposición a algunos fármacos, drogas y tóxicos juega un papel importante.
5. Conductual: El impacto de la educación general, del ejercicio físico, de determinados tipos de estimulación.

El conocimiento de todos los elementos moduladores puede ser de gran importancia para diseñar tratamientos eficaces.

# Degenerative dementias: past, present and future

A. Kertesz

Department of Clinical Neurological Sciences. University of Western Ontario.  
St Joseph's Hospital. London, Ontario, Canada.

Degenerative dementias, only split off from "Senility" and "Arteriosclerosis of the cerebral arteries" at the turn of the 19th century, have been traditionally classified by clinical features, such as diffuse dementia of Alzheimer's disease (AD), focal dementias, Pick's disease (PiD), Heidenhain disease, or by histopathology (AD, PiD), Lewy body disease (LBD), Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). Movement Disorders were not considered with the dementias and senescent forgetfulness was ignored.

Recent discoveries identified CJD as an infectious Prion disease, vascular risk factors are popular again in AD and the diseases are reclassified as beta-Amyloidopathies (AD), Tauopathies (AD, PiD, Lytico-Bodig of Guam, CBD, PSP, FTDP-17, Tangle only dementia, Argrophillic grain disease), Synucleopathies such as Parkinson's Dementia (PD) and LBD, Ubiquitinopathies such as Frontotemporal Dementia (FTD) with Motor Neurone type Inclusions (MNDI) and ALS dementia. Presently, most movement disorders are considered to have dementia and Mild Cognitive Impairment is often prediagnosis of AD, FTD or depression. Mixed Vascular Dementia (VAD) and AD is considered common, second only to AD, but

pure VAD is not. Point mutations on various chromosomal locations were discovered in AD, PD and FTDP-17, and ApoE polymorphism in AD. Neuroimaging has become structural and metabolic, and some neurotransmitter deficiencies are treatable.

Future will bring more insight into the genetic, biochemical and pathological overlap and distinction and even the discovery of possible environmental, nutritional or even infectious etiologic factors. In addition to biochemical and genetic discoveries providing for treatment targets, better knowledge of regeneration, nerve growth and cell death will likely modify these diseases. Neuroimaging of transmitters and fine cellular receptors may become diagnostic procedures.

# Manifestaciones clínicas de las demencias degenerativas: un espectro sindrómico heterogéneo que converge

A. Robles

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario.  
Santiago de Compostela, A Coruña.

Múltiples enfermedades neurodegenerativas cursan con demencia. Cada una de ellas es conocida por un término determinado, y se identifica por unas manifestaciones clínicas y unas alteraciones neuropatológicas más o menos concretas. En los últimos años no sólo han proliferado los conocimientos en los ámbitos genético, molecular, celular, neurofisiológico y de la neuroimagen, sino que además se han estudiado minuciosamente los perfiles cronológico y cualitativo de las alteraciones neuropsicológica y neurológica de un gran número de pacientes con demencia. Todo eso ha permitido descubrir variantes fenotípicas de cada una de las enfermedades conocidas, en ocasiones con síndromes bastante diversos, y en algunos casos con sustrato genético, neuroquímico y anatomopatológico también diferente. El clínico se ve obligado a pensar en las combinaciones más frecuentes de síntomas que se observan en pacientes con entidades que comparten mecanismos patogénicos o alteraciones neuroquímicas similares, de modo que puedan orientar, con el apoyo de algunas pruebas complementarias accesibles, hacia decisiones terapéuticas con alguna eficacia.

Correspondencia: Dr. Alfredo Robles

Consulta de Neurología Cognitiva. Hospital Clínico Universitario. La Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela (A Coruña). E-mail: aroblesb@meditex.es

Tabla I

**Principales proteínas anormales presentes en enfermedades neurodegenerativas que pueden producir demencia.**

<b>Proteína anormal</b>	<b>Enfermedades asociadas</b>
$\alpha$ -sinucleína	Atrofia multisistema Demencia con cuerpos de Lewy Enfermedad de Alzheimer Enfermedad de Parkinson NACFe-tipo 1
$\beta$ -amiloide	Enfermedad de Alzheimer
Tau	Degeneración corticobasal Degeneración frontotemporal Enfermedad de Alzheimer Parálisis supranuclear progresiva
Proteínas con expansión de la poliglutamina	
Ataxina	Atrofias espinocerebelosas
Atrofinina	Atrofia dentadorrúbrica y pálido-luisiana
Huntingtina	Enfermedad de Huntington
Receptor de andrógenos	Atrofia muscular espinal y bulbar

**NACFe-tipo 1:** Neurodegeneración con acúmulo de hierro, tipo 1 (enfermedad de Hallervorden-Spatz).

Una manera de categorizar las enfermedades con demencia es agruparlas en función de la proteína anormal predominante que generalmente se halla presente en el cerebro de los enfermos (Tabla I). Las demencias así agrupadas comparten

muchos aspectos neuroanatómicos y patogénicos y, por lo tanto, determinadas manifestaciones clínicas son más frecuentes en cada una de esas categorías [1]. Esto induce a pensar que todas las entidades de una "proteíнопатía" pueden ser fenotipos distintos de un tronco común. Sin embargo, progresivamente se van descubriendo alteraciones genéticas específicas y perfiles clínicos determinados, dentro de cada proteíнопатía, que en ocasiones llegan a ser muy dispares, induciendo a pensar que son enfermedades independientes.

En todas las enfermedades con  $\alpha$ -sinucleíнопатía (Tabla I) es más frecuente la presencia de ideas delirantes, alucinaciones visuales y trastornos de conducta asociados a la fase REM del sueño, además del parkinsonismo. Sin embargo, entre un paciente con enfermedad de Parkinson (EP) pura, que puede cursar sin demencia y sin síntomas psicóticos, y el enfermo con demencia con cuerpos de Lewy (DCL) que tenga un cuadro clínico florido con demencia y alucinaciones muy frecuentes, hay una diferencia tal que puede resultarnos extraño incluirlas en el mismo grupo diagnóstico.

La DCL muestra dos fenotipos, uno que comienza con demencia, añadiéndose posteriormente alucinaciones visuales y parkinsonismo, y otro que manifiesta inicialmente síndrome parkinsoniano y desarrolla demencia más tardíamente [2]. Algunos pacientes comparten cuerpos de Lewy y una alta concentración de placas seniles en neocórtex, siendo clasificados desde 1990 como "variante con cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer" [3-9]. Esto podría inducir a pensar que se trata de un subgrupo de enfermos con DCL que tiene simplemente una mayor presencia de  $\beta$ -amilóide, o que un subgrupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) –con triple proteíнопатía– tiene más  $\alpha$ -sinucleíнопатía y menos taupatía que la mayoría; incluso algunos califican estos casos como la coincidencia en el mismo paciente de EA y EP [10].

La atrofia multisistema (AMS) puede predominar en ganglios basales (forma parkinsoniana) o en los circuitos olivopontocerebelosos (forma cerebelosa) [11-12].

Clínicamente puede solaparse con la EP – $\alpha$ -sinucleíнопатía–, pero también con la parálisis supranuclear progresiva (PSP) –taupatía–. Para mayor confusión, en la AMS se ha observado un decremento del  $\beta$ -amilóide<sub>42</sub> en líquido cefalorraquídeo [13], como si compartiese  $\beta$ -amiloidopatía con la EA.

Con buena voluntad, los clínicos aceptamos que todos los pacientes forman parte de un espectro con la  $\alpha$ -sinucleinopatía como denominador común, bien esté ésta reflejada en los cuerpos de Lewy (EP y DCL) o en las inclusiones citoplasmáticas gliales (AMS y muchos casos de EP) [14]. Sin embargo, la diversidad y las imbricaciones clínicas e histopatológicas entre los síndromes de las  $\alpha$ -sinucleinopatías, y entre éstos y los de otras proteinopatías, nos complica la deseada simplificación nosológica y terminológica.

Los pacientes con taupatía (Tabla I) comparten una mayor frecuencia de alteraciones disejecutivas, apatía, conducta social desinhibida, síntomas compulsivos y conductas estereotipadas. Sin embargo, el estudio histológico e inmunohistoquímico identifica entidades independientes bien definidas. Si en el cerebro aparecen ovillos neurofibrilares globulosos de predominio subcortical, formados por túbulos aislados de 15-20 nm –no en apareamientos helicoidales, como en la EA–, y astrocitos "en penacho" (*tufted astrocytes*), el patólogo dictaminará que se trata de una PSP; si lo que encuentra son placas astrocitarias, es probable que diagnostique una degeneración corticobasal (DCB); si encuentra gliosis y células o cuerpos de Pick, el diagnóstico será enfermedad de Pick (EPick); la presencia de inclusiones intraneuronales reactivas a ubiquitina y no a tau ni a  $\alpha$ -sinucleína, en neocórtex y neuronas dentadas del hipocampo, puede ser clave para diagnosticar una demencia frontotemporal asociada a enfermedad de neurona motora (DFT–ENM). La situación no sería complicada si cada uno de esos enfermos presentase en vida un síndrome más o menos uniforme. Sin embargo, el clínico se puede quedar sorprendido al comprobar que el paciente que atendió durante años y al que ahora, después de fallecido, se le adjudica uno de esos diagnósticos, tuvo siempre un diagnóstico clínico correspondiente a otra enfermedad diferente, frecuentemente de un mismo grupo proteinopático. En este sentido, hay pacientes con degeneración frontotemporal con inclusiones de ENM... sin alteración del sistema motor ni síntomas de ENM [15-18]. Algunos autores sugieren que los enfermos con inclusiones intraneuronales de ENM, desde los que tienen alguno de los fenotipos clínicos de la ENM hasta los que tienen DFT con inclusiones de ENM pero sin ENM, pasando por

los que sufren cualquier fenotipo clínico de DFT asociado a un fenotipo clínico de ENM, pueden formar parte de un espectro único [19].

Las demás entidades solapan sus manifestaciones clínicas, de manera que resulta imposible para el facultativo deducir a partir del síndrome cuál es el sustrato histopatológico. Así ocurre, por ejemplo, con las entidades del "complejo Pick" [20-21]; un paciente con "síndrome corticobasal" puede tener varias enfermedades diferentes, atendiendo a los hallazgos de la autopsia [22-23]; lo mismo sucede con el síndrome de la PSP [24] o de la DFT [25]. A su vez, los síndromes atípicos de cada una de estas enfermedades también son múltiples [18,26-31]. Las afasias primarias progresivas entran en un terreno terminológico que, desde el punto de vista histopatológico, puede ser muy variado (EPick, enfermedad de Pick atípica sin cuerpos de Pick, DCB, PSP, EA sin y con cuerpos de Lewy corticales) [27-30,32-37]. Los pacientes con resultado necrópsico de demencia sin aspectos histopatológicos distintivos (degeneración lobular frontotemporal) [15] pueden mostrar clínicamente cualquiera de los síndromes correspondientes a las otras entidades referidas. En definitiva, que si continuamos aplicando el mismo nombre a los síndromes que diagnostica el facultativo clínico y a las enfermedades sentenciadas por el neuropatólogo, la confusión y la propensión al malentendido están servidas.

La enfermedad de Alzheimer es una triple proteinopatía, con alteración de  $\beta$ -amiloide predominante, pero también de tau y  $\alpha$ -sinucleína. Aunque en su forma típica comienza con dificultad para el registro de nueva información en la memoria, y a continuación desarrolla alteraciones visuospaciales y disfasia semántica, existen subgrupos en los que, por predominar la alteración de tau o la de  $\alpha$ -sinucleína, el proceso degenerativo es intenso desde fases precoces en localizaciones que habitualmente sólo se afectan notablemente en fases avanzadas. En estos pacientes pueden predominar desde estadios iniciales síntomas que son más frecuentes en las taupatías o en las  $\alpha$ -sinucleinopatías. Esas y otras razones no bien conocidas pueden explicar que haya variaciones interindividuales en el grado de afectación de uno y otro hemisferio, o en el eje anteroposterior, y que existan formas de topografía bastante circunscrita. Así, aparte de la forma asociada al síndrome típico, podemos

reconocer una variante frontal [38], el síndrome de atrofia cortical posterior [39-41], afectación biparietal predominante [35], variantes con afasia primaria progresiva (fluente o no fluente) [35-37], variante con cuerpos de Lewy [3-9,37,42], y con paraparesia espástica [43].

Otro grupo de enfermedades son las que se deben a una repetición excesiva del trinucleótido CAG, que da lugar a un trastorno de proteínas con expansión de la poliglutamina contenida en ellas (alteraciones de la conformación y agregados en forma de cuerpos de inclusión nucleares) [44] (Tabla I). A pesar de los aspectos comunes mencionados, parece evidente que el espectro clínico de todas estas entidades es muy diverso. Mientras que algunas atroñas espinocerebelosas cursan con demencia, como la SCA-17 [45], en otras no se produce este trastorno. La atrofia dentadorrúbrica y pálido-luysiana puede manifestarse a través de un espectro fenotípico, que probablemente depende del número de tripletes CAG responsables de la enfermedad, en el que la demencia puede estar o no presente [46]. La enfermedad de Huntington, por su parte, tiene también varios fenotipos clínicos, como el que cursa con hipercinesia y el rígido-acinético –variante de Westphal– [47-50], en ocasiones sin demencia aparente [51]; incluso hay pacientes con síndrome característico y ausencia de la expansión de CAG esperada en el gen de la huntingtina [52].

Las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia son progresivas, de manera que las alteraciones celulares no sólo se hacen más intensas allá donde asientan inicialmente, sino que además se extienden paulatinamente hacia determinadas áreas adyacentes. Aunque las "rutas" topográficas son variadas, en la mayoría de pacientes que sobreviven hasta el estadio natural último partes extensas del cerebro se encuentran morfológica y/o funcionalmente dañadas. El clínico identifica esa progresión por la intensidad del trastorno cognitivo y su repercusión sobre la autonomía funcional. Sea cual fuere la enfermedad causal y el patrón neuropsicológico característico, las demencias corticales progresan hacia un estado afásico-aprático-agnóstico, y las subcorticales hacia una situación de mutismo acinético, por anartria y estado rígido-acinético. Todos progresan desde la necesidad de supervisión en actividades instrumentales, al comienzo de la demencia, pasando

por la incapacidad para estas actividades y necesidad de supervisión en las básicas, hasta la dependencia total para la alimentación y el cuidado personal. Así pues, desde este punto de vista, las rutas clínicas aparentemente diversas y divergentes que diferencian a las múltiples demencias degenerativas, convergen al progresar la enfermedad hacia un mismo estado de absoluta incapacidad física y mental.

Parece claro que el rápido incremento de los conocimientos sobre las demencias degenerativas supone un inexorable progreso, que permite el diagnóstico más precoz y más preciso, un mejor conocimiento de la evolución natural, y más alternativas para aplicar tratamientos más específicos y más eficaces. Este progreso, además, impulsa y facilita las ulteriores investigaciones. Sin embargo, los nuevos conocimientos se multiplican tan deprisa, que no permiten difundir los nuevos conceptos a todos los profesionales, actualizar la terminología y adaptar los criterios de diagnóstico, con la misma velocidad. Esto genera intervalos de transición en los que el clínico se siente desconcertado, con dudas en cuanto al significado real de los términos que habitualmente utiliza, y en cuanto a la idoneidad de aplicar estrictamente los procedimientos y las guías oficialmente recomendados.

En definitiva, los conocimientos actuales sobre las manifestaciones clínicas y la patología molecular, celular y genética de las demencias, exige replantear la definición y denominación de los síndromes y de las enfermedades degenerativas que cursan con demencia, estableciendo nuevos términos o redefiniendo los actuales, para que no den lugar a confusión entre los profesionales que compartimos el interés por uno u otro aspecto de estas entidades nosológicas. Esta actualización debería realizarse con una flexibilidad que permita el reajuste permanente a medida que se incrementen los conocimientos. La nueva clasificación sindrómica, que guardaría una estrecha relación con la evolución cronológica de la expansión topográfica de cada entidad nosológica, y su correspondiente correlato neuroquímico, contribuiría a guiar la conducta diagnóstica del clínico, indicándole hacia dónde debe dirigir sus esfuerzos para el diagnóstico, en vistas a poder alcanzar la mejor decisión terapéutica sintomática. Por otra parte, las enfermedades, definidas por su causa y por las alteraciones a nivel celular, constituirían la estela a seguir por los investigadores, que

tratarán de encontrar cuanto antes los tan deseados tratamientos que detengan el curso de la enfermedad. Mientras esta investigación se lleva a cabo, deberán desarrollarse marcadores diagnósticos incruentos que permitan al clínico alcanzar, en vida, el diagnóstico etiológico. En este campo se hallan algunas determinaciones genéticas y ciertas técnicas sofisticadas de neuroimagen, que permiten identificar no sólo las estructuras del encéfalo, y su grado de actividad funcional, sino también el tipo de lesión histopatológica subyacente [53-56].

## Bibliografía

1. Cummings JL. Toward a molecular Neuropsychiatry of neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 2003; 54: 147-54.
2. Cummings JL. Dementia with Lewy bodies: molecular pathogenesis and implications for classification. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17: 112-9.
3. Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathological entity. *Neurology* 1990; 40: 1-8.
4. Forstl H, Burns A, Luthert P, Cairns N, Levy R. The Lewy-body variant of Alzheimer's disease. Clinical and pathological findings. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 385-92.
5. Katzman R, Galasko D, Saitch T, Thal LJ, Hansen L. Genetic evidence that the Lewy body variant is indeed a phenotypic variant of Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 1995; 28: 259-65.
6. Samuel W, Galasko D, Masliah E, Hansen LA. Neocortical Lewy body counts correlate with dementia in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 44-52.
7. Weiner MF, Risser RC, Cullum CM, Honig L, White C 3rd, Speciale S et al. Alzheimer's disease and its Lewy body variant: a clinical analysis of postmortem verified cases. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1269-73.
8. Connor DJ, Salmon DP, Sandy TJ, Galasko D, Hansen LA, Thal LJ. Cognitive profiles of autopsy-confirmed Lewy body variant vs pure Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 994-1000.
9. Heyman A, Fillenbaum GG, Gearing M, Mirra SS, Welsh-Bohmer KA, Peterson B et al. Comparison of Lewy body variant of Alzheimer's disease with pure Alzheimer's disease: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, Part XIX. *Neurology* 1999; 52: 1839-44.
10. Brown DF, Dababo MA, Bigio EH, Risser RC, Eagan KP, Hladik CL et al. Neuropathologic evidence that the Lewy body variant of Alzheimer disease represents coexistence of Alzheimer disease and idiopathic Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 39-46.
11. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ et al. Consensus statement on the diagnosis of Multiple System Atrophy. *J Neurol Sci* 1999; 163: 94-8.

12. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ et al. Consenso sobre el diagnóstico de Atrofia multisistémica. *Neurología* 1999;14: 425-8.
13. Holmberg B, Johnels B, Blennow K, Rosengren L. Cerebrospinal fluid Ab42 is reduced in Multiple System Atrophy but normal in Parkinson's disease and Progressive Supranuclear Palsy. *Mov Disord* 2003; 18: 186-190.
14. Miller DW, Cookson MR, Dickson DW. Glial cell inclusions and the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Neuron Glia Biol* 2004; 1: 13-21.
15. McKahnn GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia. Report of the Work Group on Frontotemporal dementia and Pick's disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1803-9.
16. Jackson M, Lennox G, Lowe J. Motor neurone disease-inclusion dementia. *Neurodegeneration* 1996; 5: 339-50.
17. Furukawa Y, Iseki E, Hino H, Odawara T, Ikeda K, Tsuchiya K et al. Ubiquitin and ubiquitin-related proteins in the brains of patients with atypical Pick's disease without Pick bodies and dementia with motor neuron disease. *Neuropathology* 2004; 24: 306-14.
18. Yoshida M. Amyotrophic lateral sclerosis with dementia: the clinicopathological spectrum. *Neuropathology* 2004; 24: 87-102.
19. Ince PG, Lowe J, Shaw PJ. Amyotrophic lateral sclerosis: current issues in classification, pathogenesis and molecular pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998; 24: 104-17.
20. Kertesz A. Pick Complex: an integrative approach to frontotemporal dementia: primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *Neurologist* 2003; 9: 311-7.
21. Kertesz A, Davidson W, Munoz DG. Clinical and pathological overlap between frontotemporal dementia, primary progressive aphasia and corticobasal degeneration: the Pick complex. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10 (suppl 1): 46-9.
22. Doran M, du Plessis DG, Enevoldson TP, Fletcher NA, Ghadiali E, Lerner AJ. Pathological heterogeneity of clinically diagnosed corticobasal degeneration. *J Neurol Sci* 2003; 216: 127-34.
23. Lang AE. Corticobasal degeneration: Selected developments. *Mov Disord* 2003; 18 (suppl 6): S51-6.
24. Paviour DC, Lees AJ, Josephs KA, Ozawa T, Ganguly M, Strand C et al. Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-only-immunoreactive neuronal changes: broadening the clinical picture to include progressive supranuclear palsy. *Brain* 2004; 127: 2441-51.
25. Kertesz A, Munoz D. Relationship between frontotemporal dementia and corticobasal degeneration/progressive supranuclear palsy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 282-6.
26. Morimatsu M, Negoro K, Mori H. Corticobasal degeneration and atypical progressive supranuclear palsy: their symptomatology, laboratory examination and differential diagnosis. *Rinsho Shinkeigaku* 2004; 44: 982-5 (artículo en japonés, resumen en PubMed).
27. Mochizuki A, Ueda Y, Komatsuzaki Y, Tsuchiya K, Arai T, Shoji S. Progressive supranuclear palsy presenting with primary progressive aphasia. Clinicopathological report of an autopsy case. *Acta Neuropathol (Berl)* 2003; 105: 610-4.
28. Kertesz A, Munoz DG. Primary progressive aphasia and Pick complex. *J Neurol Sci* 2003; 206: 97-107.
29. Mimura M, Oda T, Tsuchiya K, Kato M, Ikeda K, Hori K et al. Corticobasal degeneration

- presenting with nonfluent primary progressive aphasia: a clinicopathological study. *J Neurol Sci* 2001; 183: 19-26.
30. Odawara T, Iseki E, Kanai A, Arai T, Katsuragi T, Hino H et al. Clinicopathological study of two subtypes of Pick's disease in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 19-25.
  31. Tsuchiya K, Mitani K, Arai T, Yamada S, Komiya T, Esaki Y et al. Argyrophilic grain disease mimicking temporal Pick's disease: a clinical, radiological, and pathological study of an autopsy case with a clinical course of 15 years. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001; 102: 195-9.
  32. Krefft TA, Graff-Radford NR, Dickson DW, Baker M, Castellani RJ. Familial primary progressive aphasia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17: 106-12.
  33. Ferrer I, Hernandez I, Boada M, Llorente A, Rey MJ, Cardozo A et al. Primary progressive aphasia as the initial manifestation of corticobasal degeneration and unusual tauopathies. *Acta Neuropathol (Berl)* 2003; 106: 419-35.
  34. Li F, Iseki E, Kato M, Adachi Y, Akagi M, Kosaka K. An autopsy case of Alzheimer's disease presenting with primary progressive aphasia: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Neuropathology* 2000; 20: 239-45.
  35. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000; 123: 484-98.
  36. Greene JD, Patterson K, Xuereb J, Hodges JR. Alzheimer disease and nonfluent progressive aphasia. *Arch Neurol* 1996; 53: 1072-8.
  37. Caselli RJ, Beach TG, Sue LI, Connor DJ, Sabbagh MN. Progressive aphasia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14: 55-8.
  38. Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1233-9.
  39. Caine D. Posterior cortical atrophy: a review of the literature. *Neurocase* 2004; 10: 382-5.
  40. Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Crook R et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology* 2004; 63: 1168-74.
  41. Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol* 1988; 45: 789-93.
  42. Hansen LA, Masliah E, Galasko D, Terry RD. Plaque-only Alzheimer disease is usually the Lewy body variant, and vice versa. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 648-54.
  43. Verkkoniemi A, Kalimo H, Paetau A, Somer M, Iwatsubo T, Hardy J et al. Variant Alzheimer disease with spastic paraparesis: neuropathological phenotype. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 483-92.
  44. Ross CA. Minireview polyglutamine pathogenesis: emergence of unifying mechanisms for Huntington's disease and related disorders. *Neuron* 2002; 35: 819-22.
  45. Rolfs A, Koeppen AH, Bauer I, Bauer P, Buhlmann S, Topka H et al. Clinical features and neuropathology of autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA17). *Ann Neurol* 2003; 54: 367-75.
  46. Yamada M. Polyglutamine diseases: a pathologic view. *Rinsho Shinkeigaku* 2003; 43: 903-5.
  47. Topper R, Schwarz M, Lange HW, Hefter H, Noth J. Neurophysiological abnormalities in the Westphal variant of Huntington's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 920-8.

48. Levy G, Nobre ME, Cimini VT, Raskin S, Engelhardt E. Juvenile Huntington's disease confirmed by genetic examination in twins. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57: 867-9.
49. Savoiaro M, Strada L, Oliva D, Girotti F, D'Incerti L. Abnormal MRI signal in the rigid form of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 888-91.
50. Van Dijk JG, Van der Velde EA, Roos RA, Bruyn GW. Juvenile Huntington disease. *Hum Genet* 1986; 73: 235-9.
51. Faught E, Falgout JC, Leli DA. Late-onset variant of Huntington's chorea. *South Med J* 1983; 76: 1266-70.
52. Rosenblatt A, Ranen NG, Rubinsztein DC, Stine OC, Margolis RL, Wagster MV et al. Patients with features similar to Huntington's disease, without CAG expansion in huntingtin. *Neurology* 1998; 51: 215-20.
53. Verhoeff NP, Wilson AA, Takeshita S, Trop L, Hussey D, Singh K et al. In-vivo imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [11-C] SB $\beta$ 13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 584-95.
54. Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, Small GW, Huang SC, Petric A et al. 2-Dialkyl-amino-6-acylmalononitrile substituted naphthalenes (DDNP analogs): novel diagnostic and therapeutic tools in Alzheimer's disease. *Mol Imaging Biol* 2003; 5: 404-17.
55. Sadowski M, Pankiewicz J, Scholtzova H, Tsai J, Li Y, Carp RI et al. Targeting prion amyloid deposits in vivo. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63: 775-84.
56. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55: 306-19.



# Histopatología de las demencias degenerativas: ¿lesiones excluyentes, o una cuestión de topografía y proporciones?

I. Ferrer

Instituto de Neuropatología. Hospital Universitario de Bellvitge.

L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

En años recientes, la clasificación instrumental de las enfermedades neurodegenerativas se basa en datos genéticos de mutaciones patogénicas y en datos moleculares en relación a las proteínas acumuladas, que se consideran cruciales en el inicio y progresión de la enfermedad. Así, se conocen las amiloidopatías centrales, incluyendo la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras amiloidosis cerebrales (mutaciones del gen de BRI2: demencia familiar británica y demencia familiar danesa); las taupatías que comprenden, además de la EA, la enfermedad de Pick, la degeneración córticobasal (DCB), la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la enfermedad de los granos argirófilos (EGA) y las demencias frontotemporales y parkinsonismo asociadas al cromosoma 17 (DFTP-17); las  $\alpha$ -sinucleinopatías que incluyen la enfermedad de Parkinson (PD), la enfermedad de cuerpos de Lewy difusa o demencia con cuerpos de Lewy (DCL) y la atrofia multisistémica; las prionopatías como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), el insomnio familiar letal y el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; las enfermedades asociadas a aumento de tripletes CAG en genes diana: enfermedad de Huntington y distintas atrofias espinocerebelosas dominantes, entre otras; y la encefalopatía familiar con inclusiones de neuroserpina. En algunos casos, las acumulaciones proteicas son

resultado de mutaciones patogénicas del gen que codifica la proteína anómala. Así, las DFTP-17 son taupatías desde el punto de vista molecular y también genético, ya que se deben a distintas mutaciones del gen que codifica la proteína tau. Algunos pacientes con EA son AAP-, PS1- o PS2patías desde un punto de vista genético. Sólo una pequeña proporción de pacientes con EP o con DCL son genéticamente  $\alpha$ -sinucleinopatías, porque se asocian a mutaciones del gen que codifica la  $\alpha$ -sinucleína. Sólo una pequeña proporción de pacientes con ECJ son prionopatías debidas a mutaciones de PRNP. La ausencia de información más precisa impide en muchos casos tener una idea exacta de la identidad de determinada enfermedad. En algunas condiciones, estudios recientes apoyan el concepto de un espectro en las enfermedades con cuerpos de Lewy que va desde las formas no sintomáticas con presencia de cuerpos de Lewy en determinados núcleos del bulbo a la presencia de múltiples cuerpos y neuritas de Lewy en la corteza cerebral en la DCL. En otras ocasiones, existe un solapamiento o combinación de lo que parecen ser actualmente diferentes enfermedades: la EGA se encuentra frecuentemente asociada a otras taupatías, como la DCB. Es difícil en algunos casos diferenciar entre PSP y DCB en base a los datos neuropatológicos morfológicos y bioquímicos. Existen, además, aspectos más sutiles. Se produce una facilitación de ciertas patologías combinadas. Se encuentran agregados de  $\alpha$ -sinucleína en determinadas regiones (amígdala) en la EA. La EA es característica y condición sine qua non en la llamada forma común de DCL. Todos estos datos son estimulantes, porque nos acercan al mejor conocimiento del complejo de interacciones proteicas y bases moleculares comunes de distintas enfermedades neurodegenerativas.

## Bibliografía

1. Dickson D. Neurodegeneration: The molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders. ISN Neuropath Press, Basel 2003

# Tratamientos de las demencias degenerativas: ¿dianas comunes o estrategias independientes?

A. Frank

Servicio de Neurología Hospital Universitario La Paz.

Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

## Resumen

Las demencias degenerativas poseen rasgos comunes que las igualan y particularidades propias que las diferencian. Atendiendo a los primeros existen varias actuaciones, y posiblemente, la más prioritaria sea el establecimiento de una fluida relación médico-paciente-cuidador. Para ello es necesario disponer de tiempo y de espacio físico adecuado (unidades de diagnóstico y tratamiento). Proporcionar información sobre la evolución de la demencia, sobre las medidas de adecuación ambiental y acerca de terapias no farmacológicas puede ser una diana común. Sin olvidar que, además, una de nuestras metas como médicos es la promoción de la salud en su sentido más amplio de procurar el mayor bienestar físico y mental. Para lo cual puede resultar beneficioso recomendar hábitos de vida saludables. En segundo término estaría el uso de fármacos capaces de contrarrestar síntomas neuroconductuales y psiquiátricos, tan frecuentes en casi todas las demencias al

Correspondencia: Dra. Ana Frank García

E-mail: [afrank.hulp@salud.madrid.org](mailto:afrank.hulp@salud.madrid.org); [afrankg@anit.es](mailto:afrankg@anit.es)

margen de su etiología. Otro punto terapéutico común sería la prevención y/o el tratamiento de los factores de riesgo vascular asociados, ya que cada vez existen más evidencias que subrayan su importancia en el panorama de las enfermedades degenerativas, sobre todo, el adecuado control de la presión arterial. Las estrategias independientes vendrán marcadas por los resultados de estudios basados en la evidencia científica aplicados a cada demencia en particular. Por ahora, solo en la enfermedad de Alzheimer se han establecido indicaciones terapéuticas concretas con productos comercializados –anticolinesterásicos y memantina– cuya acción es, básicamente, sintomática y transitoria. La investigación en el campo de las terapias farmacológicas con base etiopatogénica es exhaustiva y cabe esperar avances en los próximos años. En conclusión, la disyunción planteada en el título del presente capítulo es "no exclusiva" y, por lo tanto, consideramos que ambos enfoques –dianas comunes y estrategias independientes– no sólo son compatibles, sino que además, son deseables.

### **Palabras clave**

- Relación médico-paciente-cuidador
- Prevención de los factores de riesgo vascular y promoción de hábitos saludables
- Tratamiento de síntomas neuroconductuales y psiquiátricos
- Fármacos con indicación en enfermedad de Alzheimer: anticolinesterásicos y memantina
- Investigación de terapias con base etiopatogénica en la enfermedad de Alzheimer

## Introducción

El abordaje terapéutico de la enfermedad de Alzheimer (EA) está experimentando cambios esperanzadores desde finales de los años 80 del pasado siglo, en tanto que se van desterrando ciertas actitudes nihilistas que tan sólo contemplaban la posibilidad de usar fármacos que, en algunos casos, lo único que lograban era sedar excesivamente a los enfermos, incrementando su "desafrentización" socio-familiar. Y cabe esperar que esto sea una "punta de lanza" que vaya abriendo el camino terapéutico para otras demencias degenerativas distintas de la EA. Es obvio que el tratamiento deberá ser individualizado para cada paciente que se presente en nuestra consulta en demanda de ayuda. Para ello será necesario establecer una estrategia global apoyada en medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas. El primer paso consistirá en establecer un diagnóstico certero, no sólo de la enfermedad, sino también del estadio evolutivo y del entorno socio-sanitario del enfermo.

En la mayoría de las demencias degenerativas, incluida la EA, es muy probable que el inicio de los procesos etiopatogénicos ocurra años antes del comienzo de la clínica cuando el sujeto no muestra todavía ninguna sintomatología objetiva. A partir de un momento dado la progresión de los daños cerebrales y los defectos en los sistemas de neurotransmisión marcarán el inicio del cuadro clínico y de la historia natural característica de cada tipo de demencia y todo ello permitirá llegar al diagnóstico etiológico. Así pues, el enfoque terapéutico de las demencias degenerativas aunque, más específicamente de la EA, podría plantearse considerando, al menos, dos aspectos en los que a continuación nos vamos a centrar, como son el tratamiento en la práctica clínica asistencial: combinación de fármacos y de actitudes y, los posibles tratamientos con base etiopatogénica.

# **Aproximación terapéutica a las demencias: combinación de fármacos y actitudes**

## **1. Dianas comunes**

Las demencias degenerativas poseen rasgos comunes que las igualan y particularidades propias que las diferencian. Entre los primeros estarían los síntomas neuroconductuales y psiquiátricos, tan frecuentes en casi todas las demencias al margen de su etiología y que tanto sufrimiento provocan en el cuidador principal. También es un denominador común la necesidad que tienen los pacientes y sus familias de obtener una información completa y veraz acerca del pronóstico que la enfermedad. Así es que, hay al menos dos dianas comunes: la informativa (sobre la enfermedad y acerca de programas de psicoestimulación, asociaciones de familiares de enfermos con demencia, grupos de autoayuda, etc.) y el adecuado manejo terapéutico de síntomas afectivos y neuroconductuales. A ellas podemos añadir otras dos no menos importantes, como son la promoción de hábitos de vida saludables y la prevención o el tratamiento de los posibles factores de riesgo cardiovascular que se incrementan con el envejecimiento. Es evidente que para lograr estos objetivos tendremos que formar equipos interdisciplinarios compuestos por profesionales dispuestos a trabajar de una forma longitudinal en el tiempo y sinérgicamente, en aras de lograr un objetivo común como es el ofrecer el mayor bienestar a los pacientes y sus familias [1,2].

### **1.1. La comunicación médico-paciente-familia**

Posiblemente, una de las actuaciones más prioritaria, pero que a menudo se infravalora, sea el establecimiento de una fluida relación médico-paciente-cuidador. Para ello es necesario disponer de tiempo y de espacio físico adecuado (unidades de diagnóstico y tratamiento). Proporcionar información sobre la evolución de la demencia, sobre las medidas de adecuación ambiental y acerca de terapias no farmacológicas puede ser una

diana común en todo tipo de demencia. Hay estudios que ponen de manifiesto la importancia de que los cuidadores lleguen a comprender el alcance de sus propias intervenciones en el manejo terapéutico de los síntomas [3,4] y también es bien sabido que la educación de la población mejora la adherencia a los tratamientos [5]

### **1.2. Tratamientos farmacológicos para los síntomas afectivos, psiquiátricos y de la conducta**

Dentro del tratamiento farmacológico podemos distinguir, con fines didácticos, dos apartados: tratamiento dirigido fundamentalmente a los síntomas cognitivos (especialmente el déficit de memoria) y el destinado a paliar los síntomas neuropsiquiátricos, afectivos y de la conducta (depresión, agitación, agresividad, insomnio, alucinaciones, vagabundeo... etc.) [6]. Seguramente, tanto unos como otros sean el resultado de trastornos en varios sistemas de neurotransmisión involucrados en estas funciones.

Para el manejo terapéutico de la depresión en ancianos con demencia son preferibles los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, al carecer de efectos anticolinérgicos propios de otros antidepresivos, como los tricíclicos. La utilización de neurolépticos, ansiolíticos e hipnóticos puede resultar complicada, sobre todo la de los neurolépticos en la demencia por cuerpos de Lewy, dada la hipersensibilidad hacia ellos que caracteriza a esta enfermedad. Por esto, su administración debe individualizarse en cada caso y ser rigurosamente supervisada por médicos de atención primaria, geriatras y psiquiatras [7-9]. El uso de neurolépticos atípicos en los ancianos constituye en la actualidad un punto clave de gran controversia [10] y aún queda por definir sus indicaciones concretas en este grupo de edad. Hasta la fecha el único neuroléptico atípico que mantiene vigente en su ficha técnica la posibilidad de usarlo en personas ancianas es risperidona, avisando de su riesgo potencial de provocar accidentes cerebrovasculares. En cualquier caso, los neurolépticos en pacientes ancianos con demencia son fármacos que suelen resultar imprescindibles en uno u otro momento de la evolución, sea cual fuere la etiología y es preciso tener siempre en cuenta que su utilización no está desprovista de efectos

adversos, que se deben usar en las dosis mínimas eficaces y de forma puntual, durante breves periodos de tiempo.

Parece que las evidencias indican que los IChE poseen efectos psicotropos y podrían tener un papel en el manejo terapéutico de los síntomas conductuales y psiquiátricos en la EA, aunque aún deberán llevarse a cabo más estudios de seguimiento a largo plazo que permitan reforzar esta impresión. [11,12]

### **1.3. Atención a los factores de riesgo: tensión arterial, colesterol y otros Hipertensión arterial**

Un aspecto terapéutico común a cualquier demencia sería la prevención y/o el tratamiento de los factores de riesgo vascular asociados. Hay suficientes evidencias que subrayan la importancia de un adecuado control de la presión arterial, ya que la hipertensión arterial ejerce efectos deletéreos sobre el cerebro y su repercusión negativa en las demencias degenerativas. Numerosos estudios han puesto de manifiesto la conveniencia de llevar un adecuado control de la tensión arterial, dado que ello contribuye a evitar aparición de deterioro cognitivo [13-20].

Generalmente la atrofia del hipocampo se atribuye a la presencia de placas y ovillos neurofibrilares en la EA. Sin embargo, esta estructura, decisiva para la memoria, también es extremadamente vulnerable a la isquemia y ésta puede contribuir a su atrofia. En un estudio se ha demostrado recientemente que el tratamiento antihipertensivo puede modificar la asociación de cifras tensionales elevadas con el grado de atrofia, de tal manera que personas que nunca han sido tratadas de su hipertensión tienen mayor grado de atrofia de hipocampo que las que han recibido tratamiento adecuado [21].

El concepto de demencia mixta degenerativa y vascular está adquiriendo nuevamente protagonismo [22], a la vista de los estudios clinicopatológicos que indican el efecto aditivo que tienen las lesiones vasculares, por pequeñas que sean, sobre un cerebro con placas seniles y ovillos neurofibrilares [23]. El papel de la hipertensión arterial como factor de riesgo está fuera de toda duda, así, hemos de ser conscientes de la importancia de preconizar estrategias dirigidas a disminuir las cifras de presión

arterial como parte del tratamiento antidemencia en la población general y, sobre todo en las personas que además presentan factores de riesgo vascular [24].

### **Estatinas**

El control de los niveles plasmáticos de colesterol también parece jugar un papel en la prevención de demencia, hasta el punto de que las tendencias actuales indican la posibilidad de utilizar estatinas no solo en personas con hiperlipemias, sino también en normolipémicos. Los estudios en marcha nos darán más información en los próximos tiempos [25-28].

### **Terapia hormonal estrogénica**

Hasta no hace mucho, la terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas parecía que iba a poder ejercer efectos beneficiosos sobre la prevención de deterioro cognitivo. Esta hipótesis, avalada en estudios experimentales, dio paso a un estudio importante en los Estados Unidos, promovido por la "Women's Health Initiative Memory Study Group" que pretendía investigar este punto. Desafortunadamente, el estudio fracasó, resultando que las mujeres postmenopáusicas con deterioro cognitivo ligero que estaban aleatorizadas al grupo de terapia hormonal tuvieron mayor riesgo de desarrollar demencia que las que se encontraban en el grupo placebo [29]. Además, en otros estudios previos también se pudo constatar un aumento del riesgo cardiovascular ligado al uso de tratamiento hormonal [30]. En conclusión, la recomendación es de no usar terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas con el propósito de prevenir demencia [29].

#### **1.4. Hábitos saludables para la salud**

No debemos olvidar que una de nuestras metas como médicos es la promoción de la salud en su sentido más amplio de procurar el mayor bienestar físico y mental. Para lo cual puede resultar beneficioso recomendar hábitos de vida saludables.

Todavía no se ha podido confirmar ni tampoco descartar si el mantenimiento de una vida "mentalmente activa" puede contribuir a la prevención de demencia. En

cualquier caso, hay algunos datos que sugieren que mantener activos tres estilos de vida (social, mental y físico) puede proteger contra la demencia y la EA [31].

En pacientes con demencia hay múltiples situaciones que si no se les presta adecuada atención contribuyen a empeorar la calidad de vida. El estreñimiento constituye un hecho relativamente frecuente entre los dementes y puede condicionar complicaciones conductuales (agitación) cuando no se le presta la atención adecuada. Lo realmente importante es su prevención mediante dieta rica en fibra o la utilización controlada de productos con efecto osmótico sobre el tracto digestivo [32].

El adecuado cuidado de la salud bucodental es un hábito saludable que debería extenderse también a los pacientes con deterioro cognitivo, ya que puede contribuir a facilitar la alimentación y a retrasar los posibles efectos de la desnutrición. La planificación realista de los tratamientos bucodentales en los pacientes con demencia en estadios leve-moderado debe ser un objetivo adicional en el cuidado integral de los pacientes [33].

El insomnio es un grave problema en las demencias. Antes de recurrir a la utilización de fármacos se debe asesorar al cuidador sobre las posibles medidas no farmacológicas que contribuyen a una adecuada higiene del sueño [34].

El dolor es una causa muy frecuente de conductas disruptivas en enfermos con demencia en etapas avanzadas cuando ya no pueden establecer un canal verbal adecuado de comunicación. Tener en cuenta estos aspectos y proporcionar información adecuada a los cuidadores puede ser crucial en ciertos casos. [35].

## **2. Estrategias independientes**

Las estrategias independientes vendrán marcadas por los resultados de estudios basados en la evidencia científica aplicados a cada demencia en particular. Por ahora, solo en la enfermedad de Alzheimer se han establecido indicaciones terapéuticas concretas con productos comercializados –anticolinesterásicos y memantina– cuya acción es, básicamente, sintomática y transitoria. La investigación en el campo de las

terapias farmacológicas con base etiopatogénica es exhaustiva y cabe esperar avances en los próximos años.

### **2.1. Los síntomas neurológicos y otros procesos concomitantes**

Hay un amplio abanico de síntomas que son característicos de unas demencias degenerativas y no lo son de otras. Por poner un sencillo ejemplo, podemos considerar los trastornos motores precoces en demencias subcorticales como la enfermedad de Huntington o la Demencia por Cuerpos de Lewy. Para su manejo terapéutico cabe incluir las terapias no farmacológicas (terapia ocupacional, musicoterapia, estimulación psicomotriz,) y el tratamiento farmacológico específico.

### **2.2. Terapias basadas en la evidencia: anticolinesterásicos y memantina**

Hasta la década de los 70 del siglo veinte no había datos en los que se pudiera investigar ningún tratamiento para la EA. La "hipótesis colinérgica" postulada a principios de los años 80 [36] abrió una importante vía de investigación que dio sus primeros frutos en el año 1985 con el primer ensayo positivo con tacrina [37,38]. En 1993 este fármaco fue comercializado y a lo largo de los años 90 lo fueron donepezilo (DPZ), rivastigmina (RIV) y galantamina (GAL). En 2003 se comercializó memantina.

### **Inhibidores de colinesterasas (IChE) en la EA**

Todos estos fármacos proporcionan alivio sintomático y son los únicos que, junto a memantina, pueden utilizarse en el presente en la práctica clínica habitual. En general, podemos decir que su utilidad queda restringida a las etapas iniciales de la enfermedad una vez comenzados los síntomas. Disponemos de cuatro IChE comercializados, aunque el primero que se comercializó, tacrina, prácticamente está en desuso a causa de su corta vida media y de los estrictos controles requeridos para vigilar su potencial hepatotoxicidad). Los tres restantes son donepezilo (DPZ), rivastigmina (RIV) y galantamina (GAL). Todos ellos contrarrestan, en parte, los déficit colinérgicos y pueden lograr un enlentecimiento en la progresión del

deterioro, tal y como han demostrado los diferentes estudios al comparar sus efectos con placebo. Los resultados obtenidos a partir de estudios pivotaes de seis meses de duración avalan la eficacia terapéutica de los tres compuestos: DPZ [39,40], RIV [41,42] y GAL [43-45]

Están indicados en las etapas leve-moderada de la enfermedad y mejoran los síntomas cognitivos ligeramente, logrando una estabilización clínica de los pacientes durante aproximadamente un año; además también mejoran algunos síntomas conductuales. Su eficacia es similar y los resultados de los ensayos clínicos pivotaes justifican su utilización en las fases leve-moderada de la EA [46].

Se han llevado a cabo comparaciones directas entre GAL y DPZ y se puede asumir que tanto su eficacia como tolerabilidad son muy parecidas. En un estudio comparativo a corto plazo se sugiere mejor tolerabilidad de DPZ [47], mientras que en otro a largo plazo de 1 año parece haber una cierta tendencia de mayor eficacia de GAL [48].

Hay también datos que indican cierta utilidad de IChE en fases avanzadas de la EA [49], hasta el punto que muchos médicos los prescriben hasta los estadios finales. Debido a que no existen estudios controlados con placebo más allá de dos años de duración, no se puede inferir que los pacientes se hagan refractarios al tratamiento sintomático que proporcionan los IChE.

Además, disponemos de estudios controlados con placebo de un año de duración [50,51].

### **IChE en otras demencias**

En otras demencias los IChE también han demostrado eficacia. Así ha ocurrido en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en demencia vascular [52], EA asociada a enfermedad cerebrovascular [53] y enfermedad por cuerpos de Lewy [54,55].

### **Memantina**

En el año 2003, se ha comercializado en España un fármaco –memantina– que es antagonista de los receptores NMDA de glutamato y que, por tanto, actúa de forma

diferente de los IChE y está indicado en las fases más graves de la EA. Los estudios aleatorizados que se han conducido en enfermos con EA moderada-grave han demostrado eficacia y tolerabilidad tanto administrado solo como asociado con DPZ [56,57].

## **Tratamientos con base etiopatogénica en la enfermedad de Alzheimer**

Aunque el tratamiento preventivo de la EA no es posible definirlo con rigor por el momento, desde una perspectiva hipotética, podríamos considerarlo como aquél que lograra evitar la puesta en marcha de la enfermedad. Desde luego, constituye todavía un gran desafío para la comunidad científica ya que, en el presente, no existen estrategias preventivas definitivas. Es lógico, si nos detenemos a analizar el desconocimiento que existe acerca de los factores etiológicos de la EA. Sin lugar a dudas, aparte de la edad avanzada, que condiciona mecanismos de apoptosis, hay factores que deben ejercer papeles etiopatogénicos importantes y/o determinantes, como los genéticos, ya sea a través de presencia de mutaciones en ciertos genes (gen de la proteína precursora de amiloide en el cromosoma 21, gen de la presenilina 1 en el cromosoma 14 y gen de la presenilina 2 en el cromosoma 1) o bien, incrementando la susceptibilidad dependiente del genotipo APOE. Así pues, no es imposible que, ciertas terapias génicas capaces de corregir tales defectos, puedan convertirse en un futuro en las bases del tratamiento preventivo de la EA. Sin embargo, no hay que olvidar que seguramente existen otros factores –genéticos y ambientales– que todavía son desconocidos.

### **Grupos de fármacos que se están probando en ensayos clínicos**

Nos hallamos en una nueva era de la medicina que sigue a otras, como lo fueron la anatómo-clínica o la fisiopatológica. Ahora le ha llegado el turno a la "Medicina basada en la evidencia". Los resultados de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego

y controlados con placebo se han convertido en las últimas décadas en una de las llaves imprescindibles para abrir las puertas que permiten sentar las bases comerciales de nuevos productos terapéuticos. También en el campo de las demencias nos encontramos inmersos en esta tendencia. Aunque en EA se continúa investigando el posible papel terapéutico que pueden tener otros sistemas de neurotransmisión distintos del colinérgico –así, por ejemplo, se están llevando a cabo estudios con antagonistas de serotonina, (xaliprodem) u otros compuestos como la rosiglitazona– es, sin duda, la llamada teoría amiloidogénica y su hipotética cascada de mecanismos subrogados (inflamación, oxidación, neurotoxicidad, etc) la que mayor número de vías de investigación ha abierto en los últimos años [58]. Además, es deseable que los posibles fármacos actúen de forma segura a largo plazo tras su comercialización [59]. En líneas generales, se palpa un ambiente de cierto optimismo, aunque queda un largo camino por recorrer.

## **1. Estudios basados en la hipótesis amiloidogénica de la EA**

Existen bastantes datos que apoyan la hipótesis de que el acúmulo de beta-amiloide juega un papel determinante en el desarrollo de la EA [60] y hay varios estudios en marcha para intentar frenar estos mecanismos [61].

Los enfoques antiamiloidogénicos son los siguientes: Modulación de secretasas; Inmunoterapia; Tratamientos no inmunológicos capaces de ligar el péptido beta-amiloide; Estrategias antipolimerización (quelantes de metales y Alzhemed)

### **Modulación de secretasas**

Entre los fármacos que impiden el depósito de beta-amiloide reduciendo la formación de las placas seniles, se encuentran ciertas enzimas "secretasas" que han demostrado actividad *in vitro*. La modulación mediante secretasas ha recibido gran atención, sin embargo el desarrollo de fármacos en este contexto está teniendo dificultades. La inhibición de  $\gamma$ -secretasa prometía resultados favorables, sin embargo, la inhibición de  $\gamma$ -secretasa produce toxicidad [62]. No obstante, las inves-

tigaciones continúan [63]. Parece que la inhibición de beta-secretasa podría constituir otra vía terapéutica, pero por el momento ningún grupo investigador ha logrado vencer ciertos obstáculos que posee la molécula [64]. También hay investigaciones que tratan de desarrollar activadores de proteinquinasa C que sea capaz de aumentar la actividad de la  $\alpha$ -secretasa sin incrementar simultáneamente el riesgo de promover tumores [65]

### **Inmunoterapia**

Cabe destacar aquí la posible acción preventiva derivada de la inmunización con péptido beta-amiloide. En la actualidad se dispone de datos obtenidos con ratones transgénicos que remedan la enfermedad de Alzheimer y tras la inmunización presentan una reducción altamente significativa del número de placas amiloides y una mejoría en el rendimiento frente a tests de memoria [66-68]. No obstante, este procedimiento todavía no ha podido ser aplicado con éxito en el hombre, porque un ensayo clínico en fase II que se inició con notables expectativas, tuvo que ser interrumpido prematuramente a causa del desarrollo de meningoencefalitis en un 6% de los participantes [69]. Este efecto adverso serio parece que estuvo mediado por mecanismo de autoinmunidad a partir de las células T provocado por la vacuna. Estudios postmortem de casos con encefalitis mostraron evidencia de aclaración de amiloide [70] y análisis post-hoc de aspectos cognitivos de participantes que desarrollaron títulos significativos de anticuerpos sugieren que la vacuna pudo tener ciertos beneficios [71].

Como consecuencia de todos estos hallazgos, la investigación acerca de terapias inmunológicas alternativas continúa y varias compañías farmacéuticas investigan técnicas de inmunización pasiva como infusión de anticuerpos anti-amiloide monoclonales.

### **Tratamientos no inmunológicos capaces de ligar el péptido beta-amiloide**

Está creciendo el interés por desarrollar terapias no inmunológicas capaces de unirse al amiloide y alterar su conformación. Actuarían como como depletores del

amiloide cerebral pero parece que también serían agentes secuestradores periféricos de amiloide, con posibles consecuencias adversas, por lo que de momento los estudios son muy preliminares [72-75]. La esperanza de encontrar agentes que sean capaces de alterar la configuración del péptido beta-amiloide y de reducir tanto el A-beta fibrilar como el soluble en el cerebro persiste y los estudios continúan con ratones transgénicos.

### **Estrategias antipolimerización**

#### *Quelantes de metales*

La formación de polímeros de amiloide está fuertemente influida por iones de metales pesados. Agentes quelantes como el clioquinol (usado en el pasado para el tratamiento de parasitosis intestinales) han logrado reducir experimentalmente la polimerización de amiloide in Vitro y han logrado reducir los depósitos de amiloide en ratones transgénicos. Un pequeño estudio aleatorizado frente a placebo en fase II llevado a cabo en pacientes con EA leve-moderada ha demostrado datos preliminares de eficacia y la mejoría clínica aparecía muy precozmente tras el inicio del tratamiento [76]. Aunque estos resultados son alentadores no hay que olvidar que el fármaco se retiró del mercado hace años por su potencial toxicidad (neuropatía óptica y mielopatía) [77]. Los esfuerzos actuales se centran en hallar compuestos quelantes capaces de reducir el acúmulo de amiloide que no sean tóxicos [78].

#### *Alzhemed*

La formación de estructuras fibrilares de amiloide beta también depende de su interacción con proteoglicanos. Alzhemed se desarrolló como un mimético de glicosaminoglicano (GAG) que interacciona con la región de unión del GAG y el péptido beta-amiloide, reduciendo su fibrilación [79]. En estudios in vitro y en ratones transgénicos este compuesto ha logrado reducir el acúmulo de péptido A-beta [80]. De todas las estrategias antiamiloidogénicas, Alzhemed es la que más ha avanzado hasta la fecha. Un ensayo en fase II demostró tolerabilidad, seguridad y penetrabilidad a través de la barrera hematoencefálica, así como reducción de la

concentración de A-beta en el líquido cefalorraquídeo [81]. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico en fase III de 18 meses de duración en pacientes con EA leve-moderada con la finalidad de analizar su posible eficacia terapéutica.

## 2. Terapias anti-tau

La proteína tau es una proteína estructural neuronal necesaria para la estabilización de los microtúbulos [82]. Tanto en EA como en otras demencias degenerativas esta proteína se hiperfosforila y este hecho conlleva cambios en la conformación de los microtúbulos y da lugar a la formación pares de filamentos helicoidales que se agrupan en forma de ovillos neurofibrilares. Así pues, los fármacos que puedan impedir la hiperfosforilación anómala de la proteína tau constituyen otra vía importante que debe ser investigada con fines terapéuticos [61].

Los ensayos con fármacos que intentan evitar la hiperfosforilación de la proteína Tau son escasos y en su mayoría se encuentran en fases preclínicas.

Sabeluzole, un derivado del benzotiazol, el litio y el ácido valproico, se encuentran entre los fármacos que bloquean la hiperfosforilación de la proteína tau y, por tanto, la formación de ovillos neurofibrilares. Hay estudios en marcha para probar su posible utilidad.

## 3. Posibles fármacos estabilizadores

Podríamos definirlos como aquellos que lograsen detener o enlentecer los procesos patogénicos responsables de las lesiones histopatológicas y, en definitiva, de la muerte neuronal y pérdida de las conexiones sinápticas interneuronales. El tratamiento estabilizador también constituye un reto aún no logrado, aunque existe un enorme interés por su consecución, como lo demuestra el gran número de ensayos clínicos que se están llevando a cabo en la actualidad y cuyos enfoques son diversos y a continuación mencionamos algunos ejemplos. Entre este grupo de fármacos en estudio se encuentran: AINE, estatinas, antioxidantes y antagonistas de RAGE [58].

Aunque se iniciaron múltiples estudios con bases teóricas adecuadas, la eficacia real de todas estas medidas terapéuticas englobadas bajo el apartado de "tratamiento estabilizador" no está demostrada en la actualidad, y los fármacos que han sido incapaces de demostrar efectividad en ensayos clínicos son los siguientes: prednisona, estrógenos, rofecoxib, celecoxib, naproxeno, acetil-L-carnitina, propentofina e idebenone [83-89].

## Conclusiones

No debemos dejar de insistir sobre la importancia de proporcionar a los familiares, sobre todo al cuidador principal, una clara información sobre la demencia, un correcto asesoramiento acerca de los cuidados generales y del manejo domiciliario que estos pacientes requieren y ofrecer el máximo apoyo posible, ya que no se debe olvidar la gran carga social, económica y emocional que están obligados a soportar.

Los tratamientos sintomáticos de los que disponemos en la actualidad –fármacos para los síntomas no cognitivos, inhibidores de colinesterasas y memantina– permiten un relativo buen control de los síntomas, al menos durante los dos primeros años de evolución en la EA y en casos en los que ésta se asocia con enfermedad vascular cerebral (demencia mixta vascular) o, incluso la propia demencia vascular; esto todavía no es totalmente extrapolable a otras demencias degenerativas, en las que estos fármacos no han demostrado la misma utilidad, e excepción, tal vez de la demencia por cuerpos de Lewy. La investigación en el campo de las terapias farmacológicas con base etiopatogénica es exhaustiva y cabe esperar avances en los próximos años. En un futuro no muy lejano, cuando todos estos tipos de medidas terapéuticas estén disponibles, el tratamiento se realizará, lógicamente, combinando varios grupos de fármacos, según las características de cada paciente. En cualquier caso, es preciso señalar la importancia de llevar a cabo un cuidadoso seguimiento clínico por parte de los médicos de atención primaria vigilando cualquier posible proceso intercurrente (tratable) que pudiera presentarse en el curso de la enfermedad y determinar una peor evolución.

En conclusión, la disyunción planteada en el título del presente capítulo es "no exclusiva" y, por lo tanto, consideramos que ambos enfoques –dianas comunes y estrategias independientes– no sólo son compatibles, sino que además, son deseables en el tratamiento de las demencias.

## Bibliografía

1. Boada Rovira M, Tárraga Mestre L. El tratamiento longitudinal de la enfermedad de Alzheimer. *Continua Neurológica*, 1998; 1: 82-106.
2. Tárraga Mestre L. El programa de psicoestimulación integral, tratamiento complementario para la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2000; 35 (suplemento 2): 51-64.
3. Schulz R; Martire LM. Family Caregiving of Persons With Dementia: Prevalence, Health Effects, and Support strategies. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2004; 12: 240-249
4. Paton J, Johnston K, Katona C, Livingston G. What causes problems in Alzheimer's disease: attributions by caregivers. A qualitative study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004; 19: 527-532.
5. Gifford DR, Holloway RG, Frankel MR, et al. Improving adherence to dementia guidelines through education and opinion leaders. A randomized, controlled trial. *Ann Int Med*, 1999; 17: 237-246
6. Tariot PN. Treatment strategies for agitation and psychosis in dementia. *J Clin Psychiatry*, 1996; 57 (suppl 14): 21-29.
7. Smith AG. Behavioral problems in dementia; strategies for pharmacologic and nonpharmacologic management. *Postgrad med*, 2004; 115: 47-50.
8. Defilippi JL, Crismon ML. Antipsychotic agents in patients with dementia. *Pharmacotherapy*, 2000; 20: 23-33.
9. Herrman N. Recommendations for the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Can J neurol Sci*, 2001; 28 (supl 1): S96-S107.
10. Katz IR. Optimizing atypical antipsychotic treatment strategies en the elderly. *J Am Geriatr Soc*, 2004; 52: S272-7.
11. Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM, Barclay TR, Cummings JC. The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 1999; 56: 1388-1393.
12. Wynn ZJ, Cummings JL. Cholinesterase inhibitor therapies and neuropsychiatric manifestations of Alzheimer's disease. *Dementia and Cognitive Disorders*. 2004; 17: 100
13. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995;274:1846 -1851.
14. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000;21:49 -55.

15. Wu C, Zhou D, Wen C, Zhang L, Como P, Qiao Y. Relationship between blood pressure and Alzheimer's disease in Linxian County, China. *Life Sci.* 2003;72:1125-1133.
16. Forette F, Seux M-L, Staessen J, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene M-R, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet.* 1998;352: 1347-1351.
17. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, Chalmers J; PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:1069-1075.
18. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J, HOPE Investigators. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ.* 2002;324:699-702.
19. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21: 875-886.
20. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, Rinaldi A, Preti P. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;59:863-868
21. Korf E S.C., White LR., Scheltens P, Launer LJ. Midlife Blood Pressure and the Risk of Hippocampal Atrophy. The Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension.* 2004;44:29-34.
22. Langa KM, Foster NI, Larson EB. Mixed dementia. Emerging Concepts and therapeutic implications. *JAMA,* 2004; 292: 2901-2908
23. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun Study. *JAMA,* 1997; 277: 813-817
24. Feigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevents dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J Neurool Sci,* 2005; 15: 229-230
25. Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology.* 2004;23:94-98.
26. Amarenco P, Lavallee P, Touboul PJ. Statins and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17 Suppl 1:81-88.
27. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan AS, Goldstein L, Hennerici M, Sillsen H, Welch MA, Zivin J; SPARCL Investigators. Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16: 389-395.
28. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:1004-1010.
29. Shumaker S, Leagult C, Kuller L, Rapp S, Thal L, Lane D, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia in mild cognitive impairment in postmenopausal women. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA,* 2004; 291: 2847-2958.
30. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA,* 2002; 288: 321-33.

31. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might Project against dementia. *Lancet Neurol*, 2004; 3: 343-353
32. Volicer L, Lane P, Panke, J, Lyman P. Management of constipation in residents with dementia: sorbitol effectiveness and cost. *J Am Dir Assoc*, 2004; 5: 239-241
33. Frenkel H. Alzheimer's disease and oral care. *Dent Update*, 2004; 31: 273-4, 276-8
34. McCurry SM, Logsdon RG, Vitiello MV, Teri L. Treatment of sleep and nighttime disturbances in Alzheimer's disease: a behaviour management approach. *Sleep Med*, 2004; 5: 373-377
35. Horgas AL, Elliot AF. Pain assessment and management in persons with dementia. *Nurs Clin North Am*, 2004; 39: 593-606
36. Bartus RT, Dean RI, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982, 217: 408-414.
37. Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, Davis CS, Woolson RR, Gracon SI et al. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. *N Eng J Med*, 1992; 327: 1253-59.
38. Knapp MJ, Knopmann DS, Solomon PR et al. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994, 271: 985-991.
39. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 50:136-45, 1998
40. Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, H M, Rogers SL, and Friedhoff LT. The Effects of Donepezil in Alzheimer's Disease - Results from a Multinational Trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10:237-244, 1999
41. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J, for the ENA 713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatric Psychopharmacol* 1:55-65, 1998
42. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, Stahelin HB, Hartman R, and Gharabawi M. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 318:633-640, 1999
43. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebocontrolled trial with a 6-month extension. *Neurology* 54:2261-2268, 2000
44. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebocontrolled trial of galantamine in AD. *Neurology* 54:2269-2276, 2000
45. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 321:1445-9, 2000
46. Ritchie CW, Ames D, Clayton T et al.: Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004, 12:358-69
47. Jones RW, Soininen H, Hager K et al.: A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004, 19:58-67

48. Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, Bullock R, Kershaw P. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003; 20:777- 89.
49. Voisin T, Reynish E, Portet F et al.: What are the treatment options for patients with severe Alzheimer's disease? *CNS Drugs* 2004, 18:575-83
50. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, Wetterholm AL, Zhang R, et al. A 1- year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 57:489-95., 2001.
51. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, and Pratt RD. A 1-year, placebocontrolled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 57:481-8., 2001
52. Black S, Roman GC, Geldmacher DS et al.: Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003, 34:2323-30
53. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S et al.: Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002, 359:1283-90
54. McKeith IG, Grace JB, Walker Z et al.: Rivastigmine in the treatment of dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000, 15:387-92
55. Kaufer DI, Catt K, Lopez OL DeKosky ST. Dementia with Lewy bodies: response of delirium-like features to donepezil. *Neurology*, 1998; 51:1512.
56. Reisberg B, Doody R, Stoffler A et al.: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003, 348:1333-41
57. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT et al.: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *Jama* 2004, 291:317-24
58. Stuchbury G, Munich G. Alzheimer's associated inflammation, potential drug targets and future therapies. *J Neural Trans*, 2005; 112:429
59. Marksteiner J; Schmidt R. Treatment strategies in Alzheimer's disease with a focus on early pharmacological interventions. *Drugs Aging*, 2004; 21: 415-426
60. Hardy J, Selkoe DJ: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002, 297:353-6
61. Bullock R. Future directions in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 2004; 13: 303-314
62. Milano J, McKay J, Dagenais C et al.: Modulation of Notch Processing by  $\gamma$ -Secretase Inhibitors Causes Intestinal Goblet Cell Metaplasia and Induction of Genes Known to Specify Gut Secretory Lineage Differentiation. *Toxicol Sci* 2004, 82:341-358
63. Siemers E, Dean RA, Satterwhite J et al.: Safety, tolerability, and changes in plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta concentrations after administration of a functional gamma-secretase inhibitor in healthy volunteers. *Neurobiology of Aging* 2004, 25:569
64. Hong L, Koelsch G, Lin X et al.: Structure of the Protease Domain of Memapsin 2 (beta-Secretase) Complexed with Inhibitor. *Science* 2000, 290:150-153
65. Etcheberrigaray R, Tan M, Dewachter I et al.: Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004, 101:11141-6

66. Schenk DB, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-177.
67. Schenk DB, Seubert P, Lieberburg I, Wallance J.  $\beta$ -Peptide immunization. *Arch Neurol*, 2000; 57: 934-936.
68. Dodel RC, Hampel H, Du Y: Immunotherapy for Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 2003; 2(4): 215-220.
69. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF et al.: Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 2003, 61:46-54)
70. Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C et al.: Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 2003, 9:448-52
71. Gilman S, Koller M, Black RS et al.: Neuropsychological, CSF, and Neuropathological Effects of A-Beta Immunotherapy (an1792) of Alzheimer's Disease in an Interrupted Trial. *Neurobiol Aging* 2004, 25:84
72. Bacskai BJ, Kajdasz ST, McLellan ME et al.: Non-Fc-mediated mechanisms are involved in clearance of amyloid-beta in vivo by immunotherapy. *J Neurosci* 2002, 22:7873-8
73. DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ et al.: Brain to plasma amyloid-beta efflux: a measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science* 2002, 295:2264-7
74. Lemere CA, Spooner ET, LaFrancois J et al.: Evidence for peripheral clearance of cerebral Abeta protein following chronic, active Abeta immunization in PSAPP mice. *Neurobiol Dis* 2003, 14:10-8
75. Matsuoka Y, Saito M, LaFrancois J et al.: Novel therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease by peripheral administration of agents with an affinity to beta-amyloid. *J Neurosci* 2003, 23:29-33
76. Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A et al.: Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol* 2003, 60:1685-91
77. Tateishi J: Subacute myelo-optico-neuropathy: clioquinol intoxication in humans and animals. *Neuropathology* 2000, 20 Suppl:S20-4
78. Bush AI: The metallobiology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 2003, 26:207-14
79. Hilbich C, Kisters-Woike B, Reed J et al.: Substitutions of hydrophobic amino acids reduce the amyloidogenicity of Alzheimer's disease beta A4 peptides. *J Mol Biol* 1992, 228:460-73
80. Gervais F: GAG mimetics: potential to modify underlying disease process in AD. *Neurobiol Aging* 2004, 25:S11-12
81. Aisen PS, Mehran M, Poole R et al.: Clinical data on Alzhemed after 12 months of treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004, 25:20
82. Iqbal K, Alonso Adel C, El-Akkad E et al.: Alzheimer neurofibrillary degeneration: therapeutic targets and high-throughput assays. *J Mol Neurosci* 2003, 20:425-9
83. Aisen PS, Davis KL, Berg JD, Schafer K, Campbell K, Thomas RG, Weiner MF, Farlow MR, et al. A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Neurology* 54:588-93, 2000

84. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, Koss E, Pfeiffer E, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA* 283:1007-15, 2000
85. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, Farlow MR, Jin S, et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 289:2819-26., 2003
86. Sainati SM, Ingram DM, Talwalker S, Geis GS. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of celecoxib in the treatment of progression of Alzheimer's disease. Sixth International Stockholm/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy April 5-8 2000:180, 2000
87. Thal LJ, Calvani M, Amato A, Carta A. A 1-year controlled trial of acetyl-l-carnitine in early-onset AD. *Neurology* 55:805-10, 2000
88. Rother M, Erkinjuntti T, Roessner M, Kittner B, Marcusson J, Karlsson I. Propentofylline in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: a review of phase III trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9 Suppl 1:36-43, 1998
89. Thal LJ, Grundman M, Berg J, Ernstrom K, Margolin R, Pfeiffer E, Weiner MF, Zamrini E, et al. Idebenone treatment fails to slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurology* 61:1498-1502, 2003.

# Necesidad de una nueva terminología: nuevos síndromes, nuevas enfermedades

J.M. Martínez-Lage

Unidad de Trastornos de Memoria. Departamento de Neurología y Neurocirugía.  
Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra.

Estrictamente hablando, enfermedad neurodegenerativa (ENDG) es toda aquella que haga perder a las neuronas su estructura o su función, cause demencia o no. En la práctica, bajo la denominación de ENDG se engloban las que lesionan subconjuntos específicos de neuronas dentro de sistemas anatómicos y funcionales también específicos. Como quiera que el factor de riesgo más consistente para padecer una ENDG es la edad avanzada, se está haciendo un uso restrictivo del término aplicándolo a unos peculiares fenotipos clínicos y particulares fenotipos neuropatológicos que aparecen con incidencia y prevalencia exponencialmente crecientes en la población anciana [1].

Se cree actualmente, y así fue confirmado en la 5th Neurobiology of Aging Conference, celebrada en octubre de 2004 con ocasión de la Reunión de la Society of Neuroscience en San Diego, que la base molecular común de estas ENDG es la acumulación y agregación de proteínas disformes, incorrectamente conformadas (<http://www.alzforum.org/new/detailprint.asp?id=1123>, visitada el 2 de enero de 2005). Por tanto, se confía en que, si se aclaran los mecanismos genéticos y proteínicos

reguladores de tales procesamientos y agregaciones inadecuados así como su toxicidad neuronal, se allanará el camino para desarrollar tratamientos racionales y efectivos [2].

Sin embargo, sigue sin aclararse cómo una concreta proteína mal conformada mata la célula. Gabrielle Strobel, en la citada web, escribe que las presentaciones hechas en San Diego hicieron recordar el adagio de aquellos científicos que, con los ojos vendados, tocan cada uno de ellos una parte diferente del elefante y dicen que es un árbol, una serpiente o algo peregrino, sin identificar cabalmente la especie elefante. Es decir, que la esencia de cada ENDG, aquello por lo cual son tal cosa y no otra, sus abundantes solapamientos genotípicos, fenotípicos y proteotípicos, permanecen aún sin esclarecerse. Como, entre sus posibles predicables de género, diferencia, especie, propio y accidente, no está establecida todavía ni el género lógico ni la diferencia específica, no pueden surgir con claridad las especies, los conceptos universales que expresen la esencia completa de cada ENDG. Esto es lo que dificulta por el momento la construcción científica de definiciones y divisiones. No obstante, es hora ya de basar la clasificación en el proteotipo dominante o en el genotipo, porque así se consigue una implicación fisiopatológica y terapéutica sensiblemente mayor que la que proporciona el actual enfoque exclusivamente fenotípico [3]. El esfuerzo ha de ser definir cada enfermedad por la o las proteínas implicadas y por los síndromes o síntomas que origina.

## **Bibliografía**

1. Przedborski S, Vila M, Jackson-Lewis V. Neurodegeneration: What is it and where we are? *J Clin Invest* 2003; 111: 3-10.
2. Forman MS, Trojanowski JQ, Lee VM-Y. Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. *Nat Med* 2004; 10: 1055-1063.
3. Cummings JL. Dementia with Lewy bodies: molecular pathogenesis and implication for classification. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17: 112-119.