

Enfermedad de Alzheimer y otras demencias



ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS [28 genes]

La **demencia** supone un importante problema socio-sanitario y económico. El 25% de las personas mayores de 55 años tiene antecedentes familiares de demencia. En 2016, afectaba a 46,8 millones de personas en el mundo. Con un crecimiento exponencial, la previsión es que esta cifra alcanzará los 131,5 millones en 2050 (World Alzheimer Report 2016).

La **enfermedad de Alzheimer (EA)** es el tipo de demencia neurodegenerativa primaria más común (60-80% de los casos). Aproximadamente el 25% de los pacientes con EA tiene 2 o más familiares afectados. **De las formas familiares, sólo en 5% tiene un comienzo temprano (edad <65 años).** En estos casos, la transmisión es autosómica dominante y está causada por variantes patogénicas en los genes *PSEN1* (30-70%), *PSEN2* (<5%) y *APP* (10-15%) (Loy *et al.*, 2014). El alelo $\epsilon 4$ del gen *APOE* representa un factor de riesgo para la EA (OR=2-3 en heterocigosis, OR=14,9 en homocigosis; Farrer *et al.*, 1997) aunque la presencia del alelo $\epsilon 4$ de *APOE* no es necesaria ni suficiente para desarrollar la enfermedad. Por ello, si bien el genotipado de *APOE* puede tener utilidad clínica de apoyo al diagnóstico en el contexto de otros datos sugestivos de EA, particularmente en las formas de comienzo tardío (>65 años), su uso no está indicado en individuos asintomáticos.

Entre el 5-15% de las demencias preseniles (<65 años) son de tipo frontotemporal, con una prevalencia de 10-15:100.000 en el grupo de edad de 45-65 años. El 25-50% de los pacientes con **demencia frontotemporal** presenta antecedentes familiares de demencia o enfermedad psiquiátrica y el 10-30% es compatible con un patrón de herencia autosómica dominante (AD) (Rohrer *et al.*, 2009). Las variantes patogénicas en *C9orf72*, *GRN* y *MAPT* están implicadas en el 80 % de las familias con formas AD. En el gen *C9orf72* se ha identificado una única alteración genética, consistente en una expansión hexanucleotídica GGGGCC, no cuantificable mediante técnicas de *next-generation-sequencing*.

Panel de enfermedad de Alzheimer y otras demencias

[28 genes]

<i>APOE</i>	<i>CHCHD10</i>	<i>GRN</i>	<i>LRRK2</i>	<i>PRNP</i>	<i>SNCB</i>	<i>TIMM8A</i>
<i>APP</i>	<i>CHMP2B</i>	<i>HNRNPA1</i>	<i>MAPT</i>	<i>PSEN1</i>	<i>SQSTM1</i>	<i>TREM2</i>
<i>ATP13A2</i>	<i>FUS</i>	<i>HNRNPA2B1</i>	<i>PINK1</i>	<i>PSEN2</i>	<i>TARDBP</i>	<i>UBQLN2</i>
<i>CSF1R</i>	<i>GBA</i>	<i>ITM2B</i>	<i>PLA2G6</i>	<i>SNCA</i>	<i>TBK1</i>	<i>VCP</i>

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

FENOTIPOS RELACIONADOS:

<i>APP, PRNP</i>	Angiopatía amiloide cerebral
<i>ATP13A2, GRN, LRRK2, MAPT, PINK2, PLA2G6, SNCA, SNCB</i>	Demencia frontotemporal-Parkinson
<i>CHCHD10, SQSTM1, TBK1</i>	Demencia frontotemporal con / sin esclerosis lateral amiotrófica
<i>CSF1R</i>	Leucoencefalopatía difusa hereditaria con esferoides
<i>FUS, TARDBP, UBQLN, VCP</i>	Esclerosis lateral amiotrófica con demencia frontotemporal
<i>GBA</i>	Enfermedad de Gaucher
<i>GRN</i>	Afasia primaria progresiva
<i>HRNPA2B1, VCP</i>	Demencia con miopatía por cuerpos de inclusión y enfermedad de Paget
<i>MAPT</i>	Enfermedad de Pick
<i>MAPT, GRN, CHMP2B, DCTN1, TREM2</i>	Parálisis supranuclear progresiva / S. corticobasal
<i>PRNP</i>	Demencia por enfermedad priónica
<i>SNCA, SNCB</i>	Demencia con cuerpos de Lewy
<i>TIMM8A</i>	Síndrome Mohr-Tranebjaerg
<i>TREM2</i>	Enfermedad de Nasu-Hakola

REFERENCIAS

- World Alzheimer Report 2016; <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2016>
- Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB. Genetics of dementia. *Lancet*. 2014 Mar 1;383(9919):828-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60630-3.
- Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997 Oct 22-29;278(16):1349-56.
- Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovicova J, Uphill J, Reiman D, Beck J, Isaacs AM, Authier A, Ferrari R, Fox NC, Mackenzie IR, Warren JD, de Silva R, Holton J, Revesz T, Hardy J, Mead S, Rossor MN. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009 Nov 3;73(18):1451-6.