

Experiencia en el estudio genético de la enfermedad de Alzheimer en Galicia

María García Murias¹, Patricia Blanco Arias², Alfredo Robles Bayón³, Montserrat Fernández Prieto⁴, Manuel Arias Gómez⁵ y María Jesús Sobrido Gómez⁶

¹Investigadora predoctoral de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Santiago de Compostela (A Coruña).

²Investigadora del programa Isidro Parga Pondal. Departamento de Anatomía Patológica y Ciencias Forenses. Universidad de Santiago de Compostela (A Coruña).

³Director de la Unidad de Neurología Cognitiva. Hospital Policlínico La Rosaleda. Santiago de Compostela (A Coruña).

⁴Investigadora del programa Isidro Parga Pondal. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Santiago de Compostela (A Coruña).

⁵Jefe de sección del Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela (A Coruña).

⁶Investigadora Miguel Servet. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Santiago de Compostela (A Coruña).

Resumen

Entre 1999 y 2009 se recibieron en la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica 83 casos para estudio genético de enfermedad de Alzheimer familiar (EAF). La frecuencia de solicitudes aumentó de 5 casos en 1999 a 20 en 2008. La edad de inicio de los síntomas, cuando se especifica, varía entre 29 y 87 años (media 61,8). Existía historia de demencia en al menos un pariente de primer grado en 61 casos. En 5 pacientes se solicitó únicamente el genotipo de la apolipoproteína E (APOE), mientras que en 78 casos se llevó a cabo, además, la secuenciación de los genes presenilina 1 (PSEN1), presenilina 2 (PSEN2) y proteína precursora de amiloide (APP). En cinco de estos 78 casos (6,4%) se identificaron alteraciones probablemente patogénicas en PSEN1 y PSEN2, y en otros siete (9%) variantes de significado incierto. En APP no se identificó ninguna alteración sospechosa de ser patogénica. El 16,1% de los pacientes fueron homocigotos epsilon 4/epsilon 4 y el 35,5% heterocigotos. Sólo tres familias fueron remitidas para asesoramiento genético. La baja frecuencia de mutaciones de EAF en esta serie se debe probablemente a la inclusión de pacientes con EAF de inicio temprano y tardío, y de casos sin antecedentes familiares. El análisis de PSEN1, PSEN2 y APP ofrece un bajo rendimiento en los casos remitidos, posiblemente por intervenir en ellos otros factores genéticos no estudiados rutinariamente.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2010;44:30-37)

Palabras clave: Alzheimer, APOE, genética, presenilina, proteína precursora del amiloide.

Abstract

Between 1999 and 2009 the Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica received 83 cases for the genetic study of familial Alzheimer's disease (FAD). The request frequency increased from 5 cases in 1999 to 20 in 2008. When specified, the onset age varied between 29 and 87 years (mean 61.8). In 61 cases there was a history of dementia in at least one first-degree relative. In five cases only apolipoprotein E (APOE) genotyping was requested, while in 78 cases the genes coding for presenilin 1 (PSEN1), presenilin 2 (PSEN2) and amyloid precursor protein (APP) were also sequenced. Probably pathogenic alterations were identified in five out of 78 cases (6.4%) and genetic variants of unknown significance were observed in seven patients (9%) in the PSEN1 and PSEN2 genes. No alterations of suspected pathogenicity were identified in APP. 16.1% of the patients were homozygous $\epsilon 4\epsilon 4$ and 35.5% heterozygous. Only three families were referred for genetic counseling. The low frequency of mutations in the present series is probably due to the inclusion of cases with both early and late onset FAD, as well as patients without a family history of dementia. Screening of PSEN1, PSEN2 and APP produces a low diagnostic yield in the submitted cases, possibly due to the involvement of other genetic factors not routinely analyzed.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2010;44:30-37)

Keywords: Alzheimer, amyloid precursor protein, APOE, genetics, presenilin.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa compleja. En aproximadamente el 25% de los casos existe componente familiar, de los cuales un 95% son de inicio tardío, después de los 65 años (LOFAD), y un 5% son de inicio temprano, anterior a los 65 años (EOFAD). La EA familiar de inicio temprano (EOFAD) se expresa en aquellos casos en los que existen múltiples individuos en la familia con inicio de los síntomas antes de los 65 años. Cuando se identifican mutaciones en este último grupo, se hallan en los genes presenilina 1 (*PSEN1*) en el 20-70% de los casos, proteína precursora de amiloide (*APP*) en el 10-15%, y presenilina 2 (*PSEN2*) en menos del 5%^{1,2}. Además, el alelo epsilon 4 del gen de la apolipoproteína E (*APOE*) se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de EA, con una *odds ratio* de entre 2 y 4 para los heterocigotos y entre 5 y 15 para los homocigotos, según varios estudios³⁻⁶. Recientemente se ha sugerido que polimorfismos en otros genes, como *CHRNA2* (subunidad beta-2 del receptor colinérgico nicotínico neuronal), *CH25H* (colesterol 25-hidroxi-lasa), *GAB2* (proteína de unión 2 relacionada con la proteína 2 unida a receptor de factor de crecimiento), *TNF- α* (factor de necrosis tumoral- α), *SORL1* (receptor neuronal relacionado con la sortilina tipo 1), *OTC* (ornitina transcarbamilasa) o *CST3* (cistatina C), podrían conferir susceptibilidad a la EA esporádica⁷.

Presentamos la casuística y resultados del estudio genético de la EA realizado con fines diagnósticos en la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX) durante los últimos 10 años. Estos datos pueden ser de utilidad para reflexionar sobre cómo está teniendo lugar el traslado de los conocimientos genético-moleculares a la práctica asistencial de los neurólogos.

Recibido para su publicación: 4 de abril de 2009.

Aceptado para su publicación: 31 de julio de 2009.

Correspondencia: M. J. Sobrido Gómez.

E-mail: ssobrido@telefonica.net

Pacientes y métodos

Mediante una revisión retrospectiva del registro de la FPGMX, se recogieron los siguientes datos referidos al paciente y la enfermedad: sexo, edad en el momento del diagnóstico, existencia de antecedentes familiares de demencia, tipo y edad de inicio de la demencia en familiares, fecha de solicitud del estudio genético, así como si la petición de análisis molecular había ido acompañada de una solicitud de asesoramiento genético.

El análisis de los genes *PSEN1*, *PSEN2* y *APP* se llevó a cabo mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y subsiguiente secuenciación de toda la región codificante de *PSEN1* y *PSEN2*, así como los exones 16 y 17 de *APP*. La secuenciación cíclica bidireccional de los fragmentos amplificados se realizó en un secuenciador automático 3730xl (Applied Biosystems) y el análisis de los electroferogramas mediante el paquete Staden⁸.

Para interpretar las alteraciones encontradas se utilizaron tres estrategias: a) Consulta de PubMed y de las siguientes bases de datos: Human Gene Mutation Database versión profesional⁹, Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia Mutation Database¹⁰, AlzGene database⁷ y dbSNP¹¹. b) Análisis de familiares afectados, si estaban disponibles. c) Análisis de las nuevas variantes identificadas en 198 individuos de control sin enfermedades neurológicas, con una media de edad de 70,4 años.

Clasificamos las alteraciones encontradas en tres tipos: a) Probablemente patógenas: aquellos cambios, nuevos o previamente recogidos en la bibliografía, no sinónimos y no observados en controles. b) Alteraciones de significado incierto: cambios no sinónimos observados en menos del 1% de los controles, así como los cambios sinónimos o intrónicos no presentes en controles. c) Alteraciones no patógenas: cambios observados en más del 1% de los controles.

Los alelos del gen de la apolipoproteína E se determinaron mediante secuenciación del exón 4 de *APOE*, utilizando tres parejas de *primers* que permiten identificar la secuencia en las dos posiciones que determinan los alelos epsilon 2, epsilon 3 y epsilon 4.

En las consultas de asesoramiento genético participan un neurólogo, un genetista y un psicólogo. Siguiendo las recomendaciones desarrolladas para el test genético predictivo de la enfermedad de Huntington^{12,13}, a las familias portadoras de mutación causal o probablemente causal se les explica la naturaleza autosómica dominante de la EA familiar y el riesgo *a priori* de ser o no portador de la mutación quien consulta. Se aclaran, asimismo, el carácter progresivo de la enfermedad, los síntomas y estrategias terapéuticas más habituales, así como la ausencia de tratamiento curativo para ésta en el momento actual. Se ayuda al consultante a identificar las posibles ventajas, así como las posibles consecuencias adversas de proceder al estudio genético. Se le administra la escala hospitalaria de ansiedad y depresión¹⁴. A los familiares asintomáticos de pacientes portadores de variantes de significado incierto, cambios vistos en población de control o el alelo epsilon 4 de *APOE*, se les ofrece asimismo consulta de asesoramiento genético, si lo desean y/o sus médicos lo solicitan. En este caso se les explica que llevar a cabo en ellos el análisis genético no tiene utilidad clínica ni capacidad predictiva, facilitando que comprendan por qué se desaconseja.

Resultados

Casuística

Entre los años 1999 y 2009 se recibieron en la FPGMX 83 casos para diagnóstico genético de EA. Se trata de 46 mujeres y 37 hombres, 75 procedentes de los hospitales de Galicia. Como se aprecia en la figura 1, el número de solicitudes ha ido aumentando a lo largo de los años y en 2008 se alcanzó una media próxima a las dos peticiones mensuales para el diagnóstico genético de EA.

La revisión de los volantes de solicitud permitió distinguir cuatro grupos sindrómicos: demencia de tipo Alzheimer, demencia no Alzheimer, alteración aislada de la memoria o deterioro cognitivo ligero, y desconocido (fig. 2). La media de edad de inicio de los síntomas fue de 61,8 años. El 51,8% de los casos (43 pacien-

tes) comenzaron con síntomas antes de los 65 años, y cinco de ellos eran menores de 40 años al inicio. En 31 casos (37,3%), el comienzo de la demencia se situó después de los 65 años, con 5 casos que eran mayores de 80 años al inicio. En el 10,8% de los casos no figuraba la edad de inicio de la sintomatología en la solicitud (fig. 3).

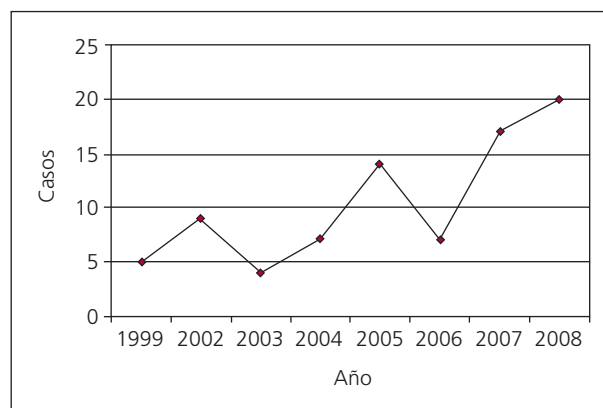


Figura 1. Distribución por año de la demanda de diagnóstico genético de enfermedad de Alzheimer.

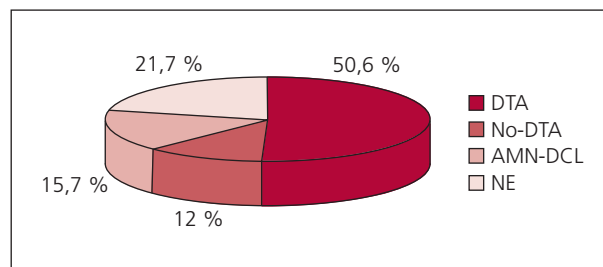


Figura 2. Distribución de las solicitudes por síndrome clínico. AMN/DCL: síndrome amnésico aislado/deterioro cognitivo ligero; DTA: demencia tipo alzheimer; NE: no especificadas las características clínicas del síndrome demencial; No-DTA: demencia de perfil clínico no Alzheimer.

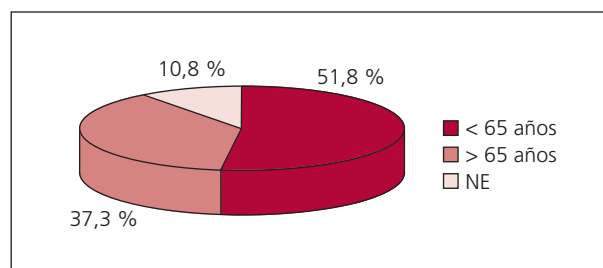


Figura 3. Edad del paciente al inicio de los síntomas. NE: no especificada en la solicitud.

La figura 4 representa los datos disponibles sobre la historia familiar. En 61 casos (73,5%) se indicaba la existencia de antecedentes familiares de demencia, en 8 pacientes (9,6%) se señalaba la ausencia de antecedentes familiares conocidos de demencia y en 14 casos (16,7%) no se recogía este dato en el volante. De los 61 pacientes con historia familiar de demencia, un 52,5% de las solicitudes reflejaba que ésta era de tipo Alzheimer, mientras que el 47,5% restante de los volantes no indicaban el tipo de demencia presente en los familiares. En la mayoría de los casos tampoco se hacía referencia a la edad de comienzo de los síntomas en los parientes.

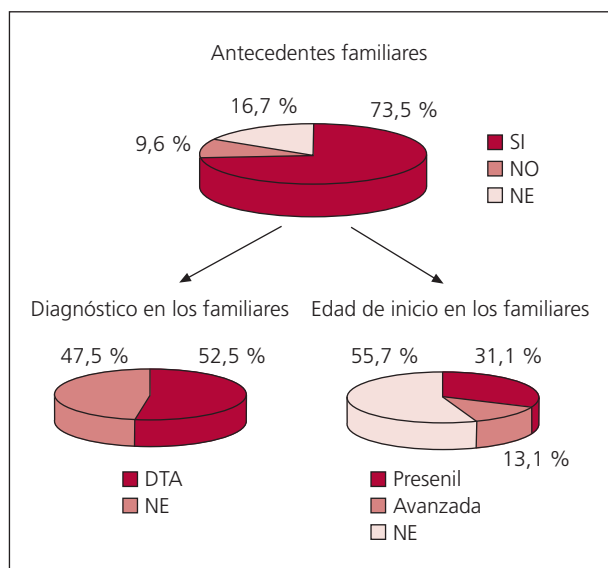


Figura 4. Distribución de los casos en función de los antecedentes familiares y datos clínicos disponibles de los familiares. DTA: demencia tipo alzheimer; NE: no especificado.

Frecuencia y distribución de mutaciones

En la tabla 1 se resume la frecuencia de alteraciones moleculares identificadas en los genes *PSEN1*, *PSEN2* y *APP*. Globalmente, 5 pacientes (6,4%) presentan alteraciones probablemente patogénicas, mientras que en 7 casos (9%) se detectaron alteraciones de significado incierto. En *PSEN1* se observaron tres alteraciones *missense*, probablemente patogénicas, un cambio sinónimo y una variante intrónica no observados en controles, de patogenicidad incierta, y dos variantes (una

Tipo de cambio	<i>PSEN1</i>	<i>PSEN2</i>	<i>APP</i>
<i>Missense</i>	4 ⁺	3 [#]	0
Sinónimo	1	1 [*]	0
Intrónica	2	4	1 [*]

Tabla 1. Distribución de mutaciones y variantes genéticas encontradas en los genes *PSEN1*, *PSEN2* y *APP*.

*Cambio visto en más del 1% de los controles. ⁺uno de ellos visto en > 1% de los controles. [#]una de las variantes *missense* de *PSEN2* fue observada en un sujeto control, otra está descrita en la bibliografía pero su significado patogénico no está bien establecido.

APP: gen de la proteína precursora de amiloide; *PSEN1*: gen que codifica la presenilina 1; *PSEN2*: gen que codifica la presenilina 2.

missense, una intrónica) observadas en más del 1% de los controles y, por lo tanto, probablemente inocuas. Las alteraciones probablemente patogénicas de *PSEN1* se observaron en dos casos con antecedentes familiares de demencia y en una paciente con demencia de inicio juvenil sin antecedentes familiares.

En *PSEN2* se identificaron dos alteraciones exónicas probablemente patogénicas, un cambio sinónimo probablemente sin significado patogénico (observado en más del 1% de los controles) y cinco variantes de significado incierto (un cambio *missense* visto en un paciente y en un sujeto control y cuatro cambios intrónicos no observados en controles). Las alteraciones probablemente patogénicas de *PSEN2* se observaron en sendas pacientes con demencia presenil sin antecedentes familiares.

En *APP* se observó tan sólo una delección intrónica que compartían dos hermanos afectados, pero también observada en tres individuos de control (3,2%) y, por ello, de significado patogénico muy improbable.

Al llevar a cabo el genotipado de *APOE* se identificó un genotipo epsilon 2/epsilon 3 o epsilon 3/epsilon 3 —es decir, sin ningún alelo epsilon 4— en el 48,4% de los casos. La media de edad de inicio de este grupo fue 61,1 años. El alelo epsilon 4 en heterocigosis estuvo presente en el 35,5% de los casos, con una media de edad de inicio de 64,5 años. Por último, se observó un genotipo epsilon 4/epsilon 4 en el 16,1% de los casos, con una media de edad al inicio de 61,2 años. No hubo diferencia significativa en la edad de inicio entre los pacientes de estos tres grupos.

Asesoramiento genético

Acudieron a consulta de asesoramiento genético tres familias. En el caso de una paciente con demencia juvenil y mutación en *PSEN1*, la madre, de 67 años, y un primo materno de 46 años solicitaron llevar a cabo estudio genético. La paciente no tiene hermanos y no existían antecedentes conocidos de otros miembros de la familia con demencia. Se llevaron a cabo dos consultas pretest, tras las cuales la madre deseó conocer su estatus y se procedió al análisis. Sus principales motivaciones fueron la estima de riesgo para sus hermanos y sobrinos, así como la planificación de un posible futuro de riesgo para ella misma. La madre resultó ser no portadora y se informó de la ausencia de riesgo en esa rama de la familia. El padre de la paciente, de 68 años, sin indicios de deterioro cognitivo, no acudió a consulta.

También fue remitida para asesoramiento genético la familia con una delección intrónica en *APP*. En este caso, el cambio se detectó en una paciente con demencia de tipo Alzheimer iniciada alrededor de los 64 años y, posteriormente, se observó el mismo cambio en su hermano de 61 años con deterioro cognitivo ligero. Acudieron asimismo a consulta los hijos de ambos pacientes, asintomáticos, de 38 y 42 años, respectivamente. La delección, que no había sido descrita previamente, fue identificada en varios individuos de control de la población gallega. Se explicó a los familiares el carácter probablemente no patógeno de este cambio y la no indicación de determinar si ellos son o no portadores del mismo. La ausencia de una mutación patógena detectada en esta familia no permite, sin embargo, descartar que se trate de una forma monogénica de enfermedad de Alzheimer y, por lo tanto, el riesgo para los familiares no se pudo establecer de manera precisa. Tanto la paciente índice en este caso como su hermano son portadores heterocigotos del alelo epsilon 4 de *APOE*. Se desaconsejó el análisis de *APOE* a los individuos en riesgo de esta familia, del mismo modo que se desaconsejó esta determinación en la tercera familia vista en consulta de asesoramiento genético. En este caso, una mujer de 63 años con olvidos, sin evidencia actual de deterioro cogniti-

vo, consultaba para conocer su riesgo ya que su madre, de 88 años, padece una EA de inicio a los 80 años y una hermana de su madre, ya fallecida, había tenido también demencia de comienzo alrededor de los 80 años de edad.

Discusión

En una serie de 83 pacientes remitidos para estudio genético de EA con finalidad asistencial, de los que en 78 se estudiaron los genes *PSEN1*, *PSEN2* y *APP*, se han detectado alteraciones probablemente patógenas en 5 (6,4%), tres de ellas en *PSEN1* y dos en *PSEN2*, además de variantes genéticas de significado patogénico incierto. Esta cifra es muy inferior a las descritas en la bibliografía¹ y podría interpretarse como una necesidad de mejorar la selección de los pacientes que los neurólogos remiten para estudio genético. El panorama, sin embargo, es más complejo. Aunque en todos los casos con alteraciones probablemente patógenas el inicio de la enfermedad en el paciente fue presenil, en estos 5 pacientes no había antecedentes familiares de demencia o eran de inicio tardío. Otros autores han constatado también la presencia de casos de inicio temprano en familias con EA de inicio tardío¹⁵. Estos resultados y las referencias de la bibliografía señalan que la edad de inicio y la existencia de antecedente familiar de demencia no deben ser, por sí solos, determinantes para decidir o desestimar una solicitud de análisis genético. Aunque la probabilidad de encontrar una mutación es mayor en pacientes con demencia juvenil y agregación familiar de casos similares, las demencias familiares muestran notable variabilidad en cuanto al fenotipo y la edad de inicio, y en ocasiones no existe antecedente en la familia o no se dispone de datos al respecto. El cuadro clínico detallado de una de estas pacientes, con una demencia en la que se combinaban un síndrome frontal y amnésico, ha sido descrito previamente¹⁶. Algunos autores no recomiendan el estudio genético de casos esporádicos de EA de inicio temprano sin historia familiar de demencia. Sin embargo, si nos hubiésemos limitado a estudiar los 19 casos que cumplían criterios de EOFAD, no habríamos identi-

ficado ninguna mutación definitiva y sólo dos variantes intrónicas de significado incierto en el gen *PSEN2*. Este resultado es sorprendente si tenemos en cuenta que en series bien caracterizadas de EOFAD se observan mutaciones en hasta el 70% de los casos^{17,18}.

Otro resultado interesante en la serie analizada fue la distribución de mutaciones encontradas: aproximadamente igual número de mutaciones en *PSEN1* (tres cambios posiblemente patógenos) que en *PSEN2* (dos cambios posiblemente patógenos), en tanto que ninguna mutación potencialmente patógena fue identificada en *APP*. Estos datos, que difieren de la relativa frecuencia de cada subtipo recogida en la bibliografía¹⁹, hacen necesario considerar el análisis molecular de los tres genes conocidos en los casos sospechosos, sin que podamos establecer una estrategia de estudio genético que pudiera resultar más eficiente *a priori*.

En los pacientes de nuestra serie se detectaron siete cambios de significado incierto (uno *missense*, uno sinónimo y cinco intrónicos). Una de estas variantes de secuencia estaba presente en un paciente portador además de otra mutación probablemente patógena. Los otros 6 pacientes, dos de ellos con una variante en *PSEN1* y cuatro con variantes de *PSEN2*, tienen edades de inicio entre 50 y 56 años (media 53,5 años) y los seis tienen historia de demencia en familiares de primer grado, tres de ellas con criterios de EOFAD; en los otros tres no se ha recogido la edad de inicio de la demencia en sus familiares. La detección de variantes de secuencia durante el estudio de determinantes monogénicos, potencialmente causales de un cuadro neurodegenerativo, hace necesario utilizar toda la información posible para caracterizar cada nueva alteración. El que una variante genética haya sido descrita anteriormente como patógena no es necesariamente una garantía de su implicación en la clínica y, al mismo tiempo, el que una determinada alteración genética haya sido depositada en alguna base de datos de polimorfismos no garantiza que su potencial patógeno se haya excluido de manera definitiva. En todo caso, la existencia de bases de datos de acceso público, exhaustivas, revisadas críticamente y actualizadas es fundamental para poder convertir los resultados del laboratorio de genética en información útil para el clínico.

La dificultad para trasladar los resultados genéticos a la asistencia diaria es especialmente cierta cuando se trata de evaluar el papel de factores genéticos de riesgo, no causales *per se* sino asociados con una mayor predisposición a desarrollar el cuadro clínico. Esto sucede con el alelo epsilon 4 del gen *APOE*, que se asocia a mayor riesgo de desarrollar EA, tanto familiar como esporádica, tanto de inicio tardío como temprano. Si un paciente tiene demencia, la presencia de un alelo epsilon 4 incrementa la posibilidad de que ésta sea de tipo Alzheimer. No obstante, la presencia del alelo epsilon 4 de *APOE* no es necesaria ni suficiente para desarrollar EA. Asimismo, la presencia o ausencia del alelo epsilon 4 no excluye que el individuo portador del mismo pudiera tener otra alteración genética causante de demencia y su positividad no sirve para diferenciar la EA de otras demencias. El efecto de este alelo es codominante: se ha estimado que la presencia de un alelo *APOE* epsilon 4 dobla el riesgo de padecer EA, mientras que la presencia de epsilon 4/epsilon 4 en homocigosis multiplica por 6 aproximadamente el riesgo de padecer EA en comparación con la población general. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo del genotipo *APOE* no se conocen suficientemente bien, por lo que se desaconseja su uso para el asesoramiento genético de familiares asintomáticos. No se ha demostrado que la presencia de un alelo *APOE* epsilon 4 tenga valor predictivo en los familiares asintomáticos de pacientes con demencia. Es más, en pacientes con deterioro cognitivo ligero, la presencia de un alelo epsilon 4 no parece diferenciar entre aquellos que desarrollarán EA y los que no²⁰, por lo que su determinación no tiene utilidad clínica en este contexto. Investigaciones recientes han implicado a otros genes en el riesgo de desarrollar EA. Sin embargo, estas asociaciones no se han replicado en todas las poblaciones estudiadas y no han modificado el diagnóstico ni el manejo terapéutico de los pacientes con EA.

Actualmente el estudio genético en la EA con finalidad diagnóstica debe recomendarse en casos de inicio temprano, preferiblemente si tienen antecedentes familiares de demencia o muestran fenotipo atípico. A la vista de nuestros datos, no podemos limitar la recomendación de análisis genético sólo a los casos con cri-

terios de EOFAD. La escasa frecuencia de mutaciones que hemos identificado en este subgrupo de pacientes puede deberse a que la selección de la serie no se realizó de manera prospectiva, con una revisión exhaustiva de los datos clínicos y genealógicos. Sin embargo, la serie presentada tiene la virtud de representar la casuística y datos procedentes de las consultas rutinarias de neurología de nuestra comunidad, por lo que permite extrapolar conclusiones aplicables a un contexto asistencial real. El genotipado de APOE no es útil como método rutinario para el diagnóstico de la EA, aunque sí como un elemento de apoyo en el diagnóstico de individuos que muestran fenotipos atípicos de etiología incierta, y como dato accesorio en la investigación de enfermos con demencia. Por otra parte, es posible que algunos casos con demencia familiar correspondan a enfermedades degenerativas no Alzheimer y, si el clínico no las identifica de manera precisa, no se llevan a cabo las determinaciones genéticas necesarias. Esto podría dar lugar, en alguno de los casos enviados, a un resultado falsamente negativo.

Finalmente, observamos que se solicita asesoramiento genético con menor frecuencia de la que cabría esperar. Una ponderación adecuada del riesgo, explicación de los mecanismos de la herencia y el significado del test en su familiar afectado, así como la justificación —o ausencia de ésta— para llevar a cabo otros análisis, suele ser de gran utilidad para la familia. El asesoramiento genético adecuado no conduce, en la mayoría de estos casos, a la realización de un test predictivo, bien por no estar indicado, bien por no ser requerido por los familiares. Pero en aquellos casos en los que sí está justificado y sí lo requiere el consultante, si se lleva a cabo en el marco de un programa multidisciplinar adecuado, el test genético predictivo es beneficioso y seguro²¹. En esta situación es necesario disponer de la infraestructura necesaria para ofrecer la información genética, neurológica y psicológica que debería preceder a la firma del consentimiento, y para realizar el asesoramiento genético y seguimiento adecuado a las familias.

Bibliografía

1. Janssen JC, Beck JA, Campbell TA, Dickinson A, Fox NC, Harvey RJ, et al. Early onset familial Alzheimer's disease: Mutation frequency in 31 families. *Neurology*. 2003;60:235-9.
2. Raux G, Guyant-Marechal L, Martin C, Bou J, Penet C, Brice A, et al. Molecular diagnosis of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease: an update. *J Med Genet*. 2005;42:793-5.
3. National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group. Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. *Lancet*. 1996;347:1091-5.
4. Bickeböller H, Campion D, Brice A, Amouyel P, Hannequin D, Didierjean O, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: genotype-specific risks by age and sex. *Am J Hum Genet*. 1997;60:439-46.
5. Slooter AJ, Cruts M, Kalmijn S. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam study. *Arch Neurol*. 1998;55:964-8.
6. Breitner JC, Jarvik GP, Plassman BL, Saunders AM, Welsh KA. Risk of Alzheimer disease with the epsilon4 allele for apolipoprotein E in a population-based study of men aged 62-73 years. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1998;12:40-4.
7. Bertram L, McQueen M, Mullin K, Blacker D, Tanzi R. The AlzGene Database. *Alzheimer Research Forum* [Internet]. [acceso 27-03-2009] Disponible en: <http://www.alzgene.org>
8. Staden Package [Internet]. Disponible en: <http://staden.sourceforge.net/>
9. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff [Internet]. Cardiff: Cardiff University; c2009. Disponible en: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
10. Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database [Internet]. Disponible en: <http://www.molgen.ua.ac.be/Admutations>
11. National Center for Biotechnology Information [Internet]. Bethesda: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine; c2009. Single Nucleotide Polymorphism. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>
12. World Federation of Neurology: Research Committee. Research Group on Huntington's chorea. Ethical issues policy statement on Huntington's disease molecular genetics predictive test. *J Neurol Sci*. 1989;94:327-32.
13. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology*. 1994;44:1533-6.

14. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70.
15. Brickell KL, Steinbart EJ, Rumbaugh M, Payami H, Schellenberg GD, Van Deerlin V, et al. Early-onset Alzheimer disease in families with late-onset Alzheimer disease: a potential important subtype of familial Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006;63:1307-11.
16. Robles A, Sobrido MJ, García-Murias M, Prieto JM, Lema M, Santos D, et al. Clinical picture of a patient with a novel PSEN1 mutation (L424V). *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2009;24:40-5.
17. Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*. 1999;65:664-70.
18. Lleó A, Blesa R, Queralt R, Ezquerro M, Molinuevo JL, Peña-Casanova J, et al. Frequency of mutations in the presenilin and amyloid precursor protein genes in early-onset Alzheimer disease in Spain. *Arch Neurol*. 2002;59:1759-63.
19. Bird TD. Alzheimer disease overview. GeneReviews. Acceso [27/03/2009]. Disponible en: <http://www.geneclinics.org>.
20. Devanand DP, Pelton GH, Zamora D, Liu X, Tabert MH, Goodkind M, et al. Predictive utility of Apolipoprotein E genotype for Alzheimer disease in outpatients with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2005;62:975-80.
21. Molinuevo JL, Pintor L, Peri JM, Lleó A, Oliva R, Marcos T, et al. Emotional reactions to predictive testing in Alzheimer's disease and other inherited dementias. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2005;20:233-8.