

# Características neuropatológicas y moleculares de la enfermedad de Alzheimer

José Rodrigo<sup>a</sup>, Ana Martínez<sup>a</sup>, Ana Patricia Fernández<sup>a</sup>, Julia Serrano<sup>a</sup>, María Luisa Bentura<sup>a</sup>, Esther Moreno<sup>a</sup>, Marta Aparicio<sup>a</sup>, Ricardo Martínez-Murillo<sup>a</sup> y José Regidor<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Neuroanatomía y Biología Celular. Instituto Cajal. Madrid. España.

<sup>b</sup>Departamento de Morfología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. España.

## RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más prevalente entre las personas mayores de 65 años. Su impacto sanitario y social es extraordinario, ya que el número de mayores aumenta inexorablemente en nuestra sociedad. Por el momento sólo disponemos de hipótesis para explicar la etiología de la EA. Tales hipótesis se basan fundamentalmente en el análisis de las lesiones patológicas características de la EA, las placas seniles con su componente betaamiloide y los ovillos neurofibrilares constituidos por la proteína tau. En esta revisión queremos dar una visión actualizada del estado de conocimientos disponibles prestando atención a las primeras etapas asintomáticas del desarrollo de la enfermedad.

## Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer. Histopatología. Pérdida neuronal. Edad dependencia. Cambios moleculares. Curso de la enfermedad.

## Neuropathological and molecular characteristics of Alzheimer's disease

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most prevalent neurodegenerative disease among the elderly. Due to the significant increase in the number of older people in our society, the social and health impact of AD is enormous. Current explanations of the aetiology of AD are

hypothetical, based mainly on the characteristic neuropathological lesions observed in this disease (senile plaques with the beta-amyloid peptide as the main component and neurofibrillary tangles due to abnormal hyperphosphorylation of the tau protein). The present review aims to provide an up-to-date overview of current knowledge of AD with particular emphasis on the asymptomatic initial stages of the disease.

## Key words

Alzheimer's disease. Histopathology. Neuronal loss. Age dependence. Molecular changes. Follow-up.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más común descubierta originalmente por Alois Alzheimer<sup>1</sup> en una mujer de 51 años. La EA afecta a individuos de todas las razas y grupos étnicos y causa más del 90% de los casos de demencia aparecidos durante la edad avanzada. Es uno de los mayores problemas sanitarios y económico-sociales presentes en la mayoría de las comunidades<sup>2</sup>, por ser una enfermedad de progresión lenta, aparentemente precedida por un período clínicamente asintomático de varios años o incluso décadas<sup>3</sup>. El diagnóstico temprano, su etiología y los mecanismos bioquímicos y moleculares de esta enfermedad están por aclarar, aun a pesar de los avances que en el campo genético y clínico ofrece actualmente la neurociencia moderna.

Con el término demencia englobamos a una amplia variedad de enfermedades entre las que por su incidencia contamos además de la EA, las demencias neurodegenerativas asociadas a la enfermedad de Parkinson, la demencia de Guam, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Pick, la enfermedad Creutzfeldt-Jakob, las demencias asociadas a postraumatismos y las enfermedades postinfecciosas, las metabólicas (hipertiroidismo, etc.) y la demencia vascular<sup>4</sup>.

La demencia es un deterioro cognitivo incapacitante y progresivo que afecta, en la mayoría de los casos, a indi-

Este trabajo ha sido soportado por el Ministerio de Ciencia y Tecnología. Proyecto 1310 2000-0405-P4-0, EET2001-2001-4844-C0 y el Proyecto 99/077-40 de la Fundación de la Caixa.

Correspondencia: Prof. Dr. J. Rodrigo.  
Instituto Cajal.  
Avenida del Doctor Arce, 37. 28002 Madrid. España.  
Correo electrónico: rodmart@cajal.csic.es

Recibido el 21-12-2006; aceptado el 25-01-2007.

viduos de edad avanzada a partir de los 65 años. Cuando este mismo síndrome ocurre antes de los 65 años se denomina demencia presenil<sup>5</sup>. Dado que prácticamente todo el mundo desarrollado está constituido por poblaciones envejecidas puede esperarse un incremento en la incidencia de la EA en todas las sociedades en las que el progreso económico produce un aumento en la esperanza de vida<sup>2</sup>.

La prevalencia de la EA entre las personas mayores de 60 años es del 5% para los varones y del 6% para las mujeres. Aunque existe cierta variabilidad en los porcentajes individuales. Las estadísticas indican que en edades superiores a los 60 años, la tasa de prevalencia e incidencia se duplica con cada década, alcanzando un máximo de aproximadamente el 25-35% de casos en la población en mayores de 85 años<sup>2</sup>. Sigue existiendo controversia en cuanto a si la incidencia continúa aumentando en la décima década, pero algunos estudios indican que por encima de los 95 años la tasa de demencia se estabiliza en aproximadamente el 45%<sup>2</sup>.

Nuestro propósito es revisar el estado actual de los conocimientos acerca del péptido betaamiloide y de la proteína tau como proteínas que intervienen en la EA, profundizando en el modo de originarse y actuar.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EA generalmente comienza como un mero pero notable deterioro de la memoria<sup>5</sup>, en la que están implicadas la corteza límbica y la de asociación. La pérdida de memoria está relacionada con la imposibilidad de codificar nuevos recuerdos triviales en principio y posteriormente con el olvido de detalles importantes de la vida. Al inicio de la EA, las funciones motrices y sensoriales permanecen bien conservadas y el paciente se encuentra neurológicamente intacto. Con el tiempo, la memoria se ve profundamente dañada, perdiéndose la capacidad de razonamiento, la abstracción y el lenguaje, lo que se acompaña de graves disfunciones intelectuales, emocionales, cambios neuroendocrinos y alteración de las funciones autonómicas<sup>6-10</sup>.

Los criterios clínicos para el diagnóstico de la EA hacen énfasis en los rasgos típicos de deterioro intelectual, aunque con cierto grado de variabilidad, las alteraciones del carácter y de la conducta son manifestaciones bastantes comunes en la EA. Es frecuente encontrar pacientes con crisis de agitación, irritabilidad, psicosis (ideas delirantes y alucinaciones), depresión, ansiedad, desinhibición, labilidad emocional, apatía y agresión<sup>11-13</sup>. A todas manifestaciones clínicas se puede incorporar alteraciones neurovegetativas y un anormal comportamiento motor (p. ej., agitación psicomotriz)<sup>14</sup>. La sintomatología clínica conduce a realizar un diagnóstico probable de la EA, mientras que el análisis histopatológico post mortem aporta el diagnóstico definitivo de esta enfermedad.

## CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

En la actualidad, las lesiones histopatológicas cerebrales descritas por Alzheimer<sup>1</sup>, que afectan a las cortezas límbica y de asociación<sup>15</sup>, siguen teniendo vigencia como marcadores neuropatológicos de la enfermedad. La EA está caracterizada por: a) atrofia cerebral; b) astrogliosis; c) depósitos intra y extracelulares de la proteína betaamiloide (A- $\beta$ ) de 40-42 aminoácidos<sup>16-18</sup>; d) formación de placas seniles (SP), y e) desarrollo de la angiopatía amiloidea. Por otra parte, también se describen cambios en el citoesqueleto neuronal con la presencia de la proteína tau que conduce a la formación de ovillos neurofibrilares y formación de placas neuríticas.

Existe cierta controversia sobre cuál de las 2 lesiones ocurre antes en las etapas iniciales de la EA; este debate ha consumido una parte importante de los esfuerzos por conocer la etiopatogenia de la AD<sup>19</sup>. Sin embargo, el hecho de que las mutaciones de la proteína tau no conduzcan a la EA<sup>20</sup> ha favorecido, entre otras razones, que el betaamiloide haya adquirido un papel preponderante resumido en lo que se conoce como la hipótesis de la cascada del amiloide, para explicar la etiopatogenia de la EA<sup>21,22</sup>.

A veces, junto a las características histopatológicas enunciadas, se producen depósitos que conforman la amiloidosis microvascular y la aparición de neuritis distróficas que pueden estar relacionados con la patogenia de la EA<sup>15,18</sup>. Estas lesiones, que no son específicas de la EA, pueden encontrarse en escaso número y distribución topográfica restringida, especialmente en el hipocampo, en la amígdala y en otras estructuras límbicas de individuos cognitivamente normales mayores de 60 años<sup>23</sup>.

Las SP, también llamadas placas amiloideas, corresponden a agregados insolubles extracelulares del péptido A- $\beta$ , un fragmento proteolítico de 39-43 aminoácidos derivado de la proteína precursora del péptido betaamiloide (APP)<sup>15,24-26</sup>. El depósito cerebral de estos péptidos A- $\beta$  es una característica invariable, aunque no exclusiva, de la EA y precede en años o décadas a la aparición de los síntomas de demencia. Las SP presentan una gran diversidad morfológica, pero en la práctica pueden clasificarse en placas difusas o preamiloides y placas neuríticas o clásicas. Sin embargo, los depósitos de péptido A- $\beta$  no se presentan sólo en estas 2 formas extremas, sino también en un gran abanico de formas intermedias.

Las placas difusas son las más numerosas y están formadas por depósitos de A- $\beta$  que se presenta predominantemente en una forma no fibrilar sin conformación en lámina  $\beta$ <sup>27</sup> y carece de microglía y astrogliá alterada circundante, de neuritis distróficas<sup>27</sup> y daño neuronal<sup>2</sup>. Cuando se examinan estas placas a microscopía electrónica, el neurópilo tiene un aspecto normal<sup>2</sup>.

Las placas neuríticas, consideradas como placas maduras asociadas a un estado avanzado de la EA, son lesiones multicelulares, que generalmente se encuentran de forma moderada o en grandes cantidades en estructuras límbicas y de la neocorteza asociativa<sup>28</sup>. Este tipo de placas están formadas por depósitos extracelulares de A- $\beta$  donde se incluyen abundantes fibrillas amiloides con una disposición en lámina  $\beta$ <sup>29,30</sup>. Las placas neuríticas se caracterizan por presentar axones y dendritas degenerados o en proceso de degeneración y situadas dentro y justo alrededor del depósito amiloide. Estas placas contienen cantidades variables de microglía activada que, generalmente, se sitúa dentro o alrededor del núcleo fibrilar amiloide, así como astrocitos reactivos situados periféricamente al núcleo amiloideo<sup>15</sup>.

Una de las diferencias principales entre ambos tipos de placas es el tipo de péptido A- $\beta$  presente en cada una. Las placas difusas en la corteza, en los ganglios basales y en el cerebelo son inmunopositivas para el péptido A- $\beta$ 1-42(43), cuya capacidad fibrillogénica es mayor<sup>31</sup>, pero no para A- $\beta$  1-40. Las placas neuríticas son positivas tanto para A- $\beta$ 1-42(43) como para A- $\beta$ 1-40<sup>2</sup>. Por otra parte, se ha visto que en los pacientes con el síndrome de Down la acumulación de A- $\beta$ 1-42(43) precede a la de A- $\beta$ 1-40 en aproximadamente una década<sup>32</sup>.

En las regiones en las que el cerebro de los pacientes de EA no está generalmente afectado, por ejemplo, el cerebelo y el tálamo, la mayoría de los depósitos de A- $\beta$  parecen ser difusos, con una escasa reacción local glial y neurítica<sup>15</sup>.

## BETAAMILOIDOSIS MICROVASCULAR

El A- $\beta$  también se acumula en la membrana basal de algunos capilares, arteriolas y vénulas cerebrales y en algunas arteriolas meníngeas, conformando lo que se conoce como amiloidosis microvascular, también denominada angiopatía congofilica o angiopatía amiloide, que afecta típicamente a las ramas más pequeñas de las arterias de los surcos cerebrales y a las arterias penetrantes de la corteza cerebral<sup>2</sup>.

Ultraestructuralmente, se ha visto que las células de músculo liso de las paredes arteriales se ven progresivamente rodeadas por una banda de fibrillas amiloides que va engrosando. En una fase posterior, las células de músculo liso sufren degeneración y en la etapa final toda la pared vascular está compuesta por una densa maraña de fibrillas amiloides sin componentes celulares vivos, salvo las células endoteliales<sup>2</sup>.

La distribución y la gravedad de la angiopatía amiloide no están relacionadas con la gravedad de los cambios propios de la EA, ni con la duración de la enfermedad y, por tanto, carece de valor diagnóstico, aunque se ha visto que están relacionadas con el genotipo de la apolipoproteína E (apo E)<sup>15</sup>.

La amiloidosis microvascular, aunque está especialmente asociada a la EA como una característica invariable de ella<sup>2</sup>, también puede observarse en otras enfermedades, incluidas las encefalopatías espongiiformes causadas por priones. También es una característica común en los pacientes de edad avanzada sin EA; su incidencia se incrementa con la edad<sup>2</sup>.

## PATOLOGÍA NEUROFIBRILAR

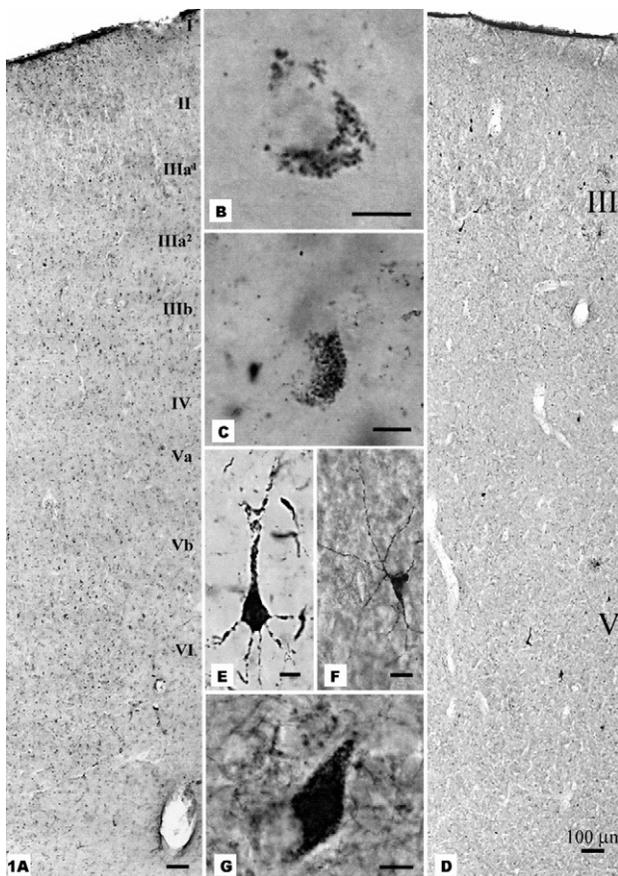
La patología neurofibrilar característica de la EA ha sido motivo de largas discusiones en el seno del NIA Reagan Working Group<sup>33,34</sup>; esta enfermedad se presenta con 3 aspectos morfológicos característicos: a) como filamentos (NFT); b) como neuritas distróficas que, junto con los agregados de A- $\beta$ , forman las placas neuríticas<sup>35,36</sup>, y c) como hebras neuropílicas hipertrofiadas<sup>35</sup>, que se encuentran dispersos en el neurópilo. Todas estas estructuras representan diversas acumulaciones intracelulares de filamentos helicoidales apareados (PHF), cuyo componente básico es una forma hiperfosforilada e insoluble de la forma normal citosólica y muy soluble de la proteína asociada a microtúbulos tau<sup>2,15</sup>.

Los NFT están compuestos por manojos intracelulares de PHF con un diámetro de aproximadamente 20 nm y una periodicidad de aproximadamente 80 nm, que desplazan los contenidos citoplasmáticos y el núcleo. Los PHF de los NFT son insolubles, y de hecho, permanecen en el neurópilo como ovillos fantasma u ovillos lápida después de la degeneración y muerte de la célula en la que se han desarrollado<sup>2</sup>.

Los agregados insolubles de  $\tau$  en los NFT están a menudo conjugados con ubiquitina, proteína implicada en la degradación proteica a través del proteasoma. Ésta es una característica que comparten con otras inclusiones proteicas intraneuronales en enfermedades de etiología diversa, como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad por cuerpos de Lewy difusos<sup>15</sup>.

La morfología de los NFT depende mucho de las neuronas en las cuales se acumulan, de manera que los NFT arquetípicos con «forma de llama» se observan en grandes neuronas piramidales, como las de la capa piramidal del hipocampo, mientras que los NFT con una morfología globosa son más típicos de neuronas como las del núcleo basal magnocelular de Meynert y del *locus coeruleus*<sup>2</sup>.

Los NFT generalmente se encuentran en gran número en el cerebro con EA, en especial en la corteza entorrinal, hipocampo, amígdala, corteza de asociación de los lóbulos frontal, temporal y parietal y en ciertos núcleos subcorticales que proyectan a estas regiones<sup>37</sup>. Se piensa que su presencia refleja el brote dendrítico de neuronas afectadas por la formación de NFT y que son una manifestación de la patología neurítica<sup>2</sup>.



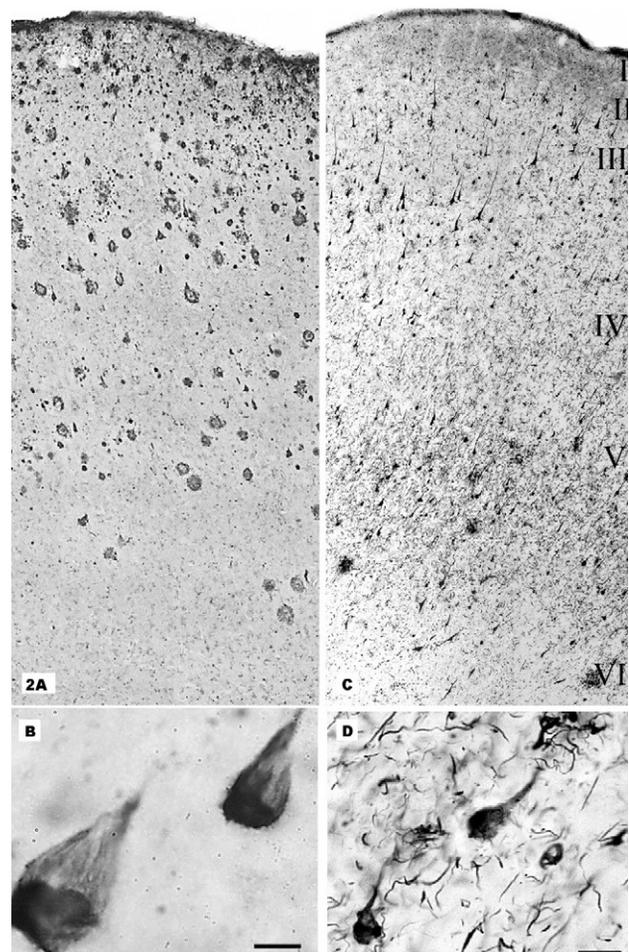
**Figura 1.** Distribución de la reactividad para betaamiloide y filamentos helicoidales apareados (PHF) en la corteza temporal humana de un individuo normal (CDR 0). A: expresión de betaamiloide en una sección de la corteza temporal; se muestran detalles de depósitos granulares intracelulares de betaamiloide correspondiente a neuronas corticales (B y C). D: distribución general de la reactividad para PHF y detalles de estos escasos elementos reactivos (D, E, F y G).

Por lo tanto, las 2 lesiones típicas y diagnósticas de la EA pueden tener lugar de forma independiente la una de la otra. Hay autores que opinan que la formación de NFT representa una de las múltiples respuestas de la célula a la acumulación gradual de A- $\beta$  y de proteínas asociadas a la A- $\beta$ <sup>15</sup>.

Los NFT también se observan en más de una docena de enfermedades neurodegenerativas relativamente poco comunes, denominadas en conjunto tauopatías, en las que generalmente no se observan depósitos de betaamiloide ni placas neuríticas<sup>38</sup>.

### PÉRDIDA DE SINAPSIS

La EA se caracteriza por la pérdida neuronal y sináptica. La pérdida de sinapsis es un cambio temprano en la EA. Se ha postulado que la mayor parte de la pérdida si-

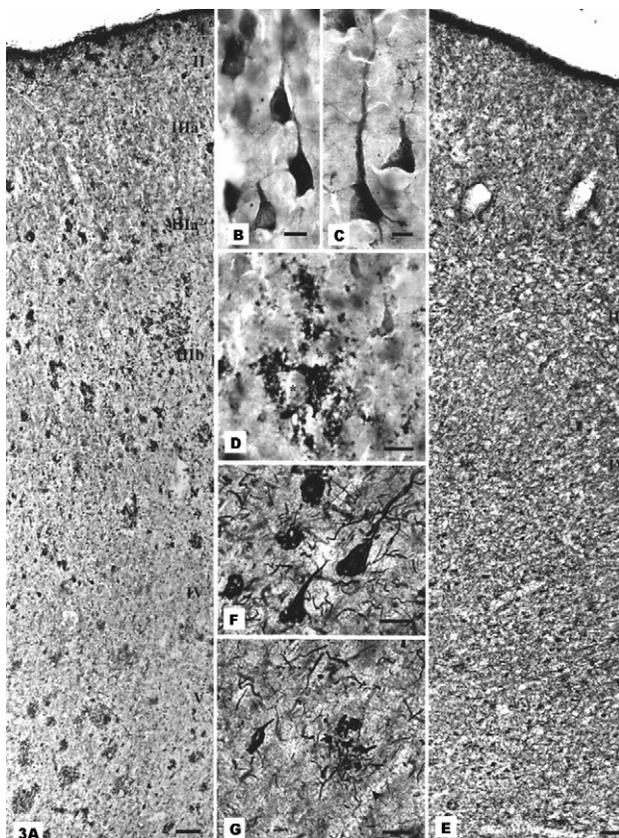


**Figura 2.** Distribución de la reactividad para betaamiloide y filamentos helicoidales apareados (PHF) en la corteza temporal humana de un individuo CDR 1. A: expresión general cortical de betaamiloide que muestra un incremento en el número de neuronas que contienen en su citoplasma reactividad para betaamiloide. B: muestra depósitos de material reactivo en el citoplasma de neuronas del tipo piramidal. C: muestra la distribución general de la reactividad para PHF tanto en el cuerpo neuronal como en los procesos (D). Placas neuríticas iniciales pueden observarse en D.

náptica de la neocorteza se produce como consecuencia de la pérdida del estímulo de asociación corticocortical. También se ha propuesto que la formación de placas neuríticas neocorticales podría representar una reacción aberrante de ramificación de las fibras de asociación como consecuencia de estímulos de crecimiento anormal o daño local<sup>39</sup>.

### ALTERACIONES EN LOS SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN

Aunque en el transcurso de la EA se produce un déficit en numerosos neurotransmisores, los síntomas tempranos parecen correlacionarse con la disfunción en las sinapsis colinérgicas y glutamatérgicas<sup>40,41</sup>. Se producen,



**Figura 3.** Distribución de la reactividad para betaamiloide y filamentos helicoidales apareados (PHF) en la corteza temporal humana de un individuo CDR 2. A: expresión general cortical de betaamiloide que muestra detalles de los depósitos intracelulares de betaamiloide en neuronas corticales (B y C) y en el parénquima cerebral donde se inicia la formación de una placa senil (D). E: distribución general de PHF en una sección cortical que muestra la formación de ovillos neurofibrilares (F) y placas neuríticas (G).

asimismo, alteraciones morfológicas en neuronas monoaminérgicas o neuropeptídicas. Estas neuronas incluyen células noradrenérgicas y serotoninérgicas del tronco encefálico, células productoras de somatostatina u hormona liberadora de corticotropina y neuronas glutamatérgicas, GABAérgicas, liberadoras de sustancia P (SP) o neuropeptido Y. El grado de deterioro de estos sistemas de neurotransmisión (neurotransmisores y enzimas implicadas en las vías anabólica y catabólica) varía ampliamente entre los pacientes con EA. Del mismo modo, se puede también señalar la alteración que en esta enfermedad se produce en el sistema nitrérgico, tal como se ha descrito<sup>16,18</sup>.

### ÁREAS CORTICALES VULNERABLES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En la EA los NFT se encuentran con facilidad en algunas áreas de la corteza del lóbulo temporal, que general-

mente no contienen NFT en el envejecimiento normal. Sin embargo, las cortezas asociativas frontal, parietal y occipital, aunque generalmente se ven afectadas por la formación de NFT en los casos de EA temprano, pueden tener pocos o ningún NFT en los casos de EA muy tardía<sup>42</sup>. Por otra parte, otras áreas de la corteza temporal, como la corteza periamigdalina del *uncus* y el giro parahipocampal, pueden presentar, al menos, algunos NFT incluso en personas normales no dementes de edad avanzada, de manera que estas áreas no presentan selectividad para la EA.

Dentro del manto cortical, los NFT se encuentran ampliamente distribuidos por la corteza, aunque, al igual que en el caso de las SP<sup>43</sup>, hay una tendencia a que las áreas corticales primarias no se vean afectadas<sup>2</sup>. De esta manera, algunas áreas de la corteza cerebral, como las cortezas motrices, somatosensorial, visual y auditiva primarias no presentan NFT, incluso en los casos graves de EA de manifestación temprana<sup>42</sup>.

En la EA, la formación de NFT es especialmente llamativa en el sector de Sommer del hipocampo, en la corteza entorrinal y en la amígdala. Sin embargo, se reconoce desde hace tiempo que los NFT están presentes en estas regiones en muchas personas de edad avanzada que no presentan demencia, aunque en menor densidad que en los pacientes con AD<sup>19,23</sup>.

Durante las primeras etapas de la AD en las que se puede observar un deterioro moderado de las funciones cognitivas, el orden de progresión de la degeneración neurofibrilar es altamente específico, y se extiende desde la formación hipocampal hasta la corteza temporal anterior, inferior y media. Posteriormente, el proceso degenerativo se extiende a áreas de asociación de la corteza temporal (superior) y a la corteza parietal y frontal. Por último, las áreas primarias motrices y sensoriales, como la corteza motriz primaria o la corteza visual primaria, se ven afectadas. La degeneración neurofibrilar tiene que implicar casi a la totalidad de la corteza temporal para producir manifestaciones clínicas patentes<sup>44,45</sup>.

La EA es una enfermedad que afecta a las conexiones corticocorticales. De hecho, éstas están específicamente afectadas por la formación de PHF con un patrón bien definido, que implica subpoblaciones de neuronas piramidales localizadas fundamentalmente en las capas III y V de la neocorteza<sup>46,47</sup> (figuras 1-3).

### PATOLOGÍA SUBCORTICAL EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La patología cortical es tan espectacular en la EA que tiende a enmascarar los considerables cambios subcorticales que también tienen lugar en esta enfermedad. Se pueden encontrar fácilmente placas neuríticas en el hipotálamo, cuerpos mamilares, en el bulbo olfatorio<sup>2</sup> y en el

tegmento mesencefálico. También se pueden encontrar, aunque en menor número, en la región del prosencéfalo basal y en el suelo del cuarto ventrículo<sup>2</sup>.

Existen ciertas áreas en el cerebro en las que comúnmente se encuentran placas difusas, mientras que las placas neuríticas están invariablemente ausentes. Los mejores ejemplos de esto son el caudado/putamen y el cerebelo<sup>2</sup>. En estas áreas no se encuentran placas neuríticas, aun cuando éstas son abundantes en la neocorteza.

La patología neurofibrilar subcortical también es llamativa. El núcleo basal de Meynert, en el prosencéfalo basal, es un lugar destacado de formación de NFT<sup>2</sup>, con una pérdida neuronal cifrada en un 40-70%<sup>2</sup>. La importancia de esta área se debe a que las neuronas grandes que presenta son la fuente de inervación colinérgica de la corteza<sup>2</sup>. El área del núcleo basal de Meynert que inerva el lóbulo temporal se ve gravemente afectada<sup>48</sup>.

Las otras regiones principales de formación de NFT y de pérdida neuronal son la sustancia gris periacueductal y el rafe dorsal, que corresponden a las fuentes de inervación serotoninérgica de la corteza cerebral y el *locus coeruleus*<sup>2</sup>, que es la fuente principal de inervación noradrenérgica. En todas estas regiones hay una tendencia a la pérdida neuronal con la edad y en el rafe esta pérdida neuronal asociada a la edad está a menudo acompañada por cierto grado de formación de NFT. Sin embargo, estos cambios relacionados con la edad son casi siempre menores que los encontrados en los pacientes de EA. Se ha observado también que los núcleos talámicos dorsomedial y anterior, que están muy implicados en la memoria, se ven afectados en la patología de la EA<sup>42</sup>.

## PÉRDIDA NEURONAL

También se produce pérdida neuronal, fundamentalmente de las células piramidales de mediano y gran tamaño. Se ha propuesto que las neuronas piramidales tienen un papel central en la patogenia y en la disfunción cognitiva en la EA, basándose en que estas neuronas son las que se ven afectadas por la formación de NFT, por el metabolismo anómalo de la APP, por su degeneración y por las anomalías en los neurotransmisores. Las neuronas piramidales colinoceptivas glutamatérgicas son el lugar donde se produce la hiperfosforilación de  $\tau$ , que desencadena la formación de NFT y que coincidentemente son las neuronas que pueden corresponderse con la mayor fuente de A- $\beta$ <sup>16,49</sup>.

## IMPLICACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS NEUROPATOLÓGICAS EN EL DETERIORO COGNITIVO

Se ha encontrado, en general, una buena correlación entre la pérdida de inervación colinérgica en la corteza,

procedente del núcleo basal de Meynert<sup>40</sup>, y la gravedad de la demencia<sup>50</sup>. Por otra parte, la pérdida de inervación serotoninérgica y noradrenérgica en la corteza muestra una correlación menos clara con la sintomatología clínica<sup>2</sup>.

Sin embargo, la opinión científica general en los últimos tiempos es que, en términos de la patología propia de la EA, la cantidad de NFT o alguna otra manifestación de la alteración neurofibrilar es el mejor indicador del deterioro cognitivo general<sup>2</sup>. Se ha visto que la demencia se correlaciona más fuertemente con la cantidad de patología neurofibrilar en el lóbulo frontal y parietal. Aparte de las SP y los NFT, más recientemente se ha visto que parámetros como la pérdida neuronal y la disminución de la densidad sináptica tienen una fuerte correlación con la demencia. Concretamente, el grado de demencia se correlaciona bien con la pérdida de células piramidales. Según algunos autores, la pérdida de sinapsis es el cambio estructural que más se correlaciona con la disfunción cognitiva<sup>3</sup>. Además y concretamente, se ha visto que la correlación más fuerte con la demencia se establece con la densidad sináptica neocortical del lóbulo frontomedial<sup>39,51,52</sup>.

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ESPORÁDICA Y FAMILIAR

La EA puede ser de manifestación tardía o temprana. La mayoría de los casos de la EA temprana se relaciona con la forma familiar<sup>53</sup>. La EA familiar (EAF) es una enfermedad autosómica dominante que puede estar producida por mutaciones en el gen de la APP o en el de las presenilinas (PS)<sup>54</sup>. Sólo aproximadamente un 1% de los casos de EA está producido por mutaciones; el resto son esporádicos<sup>55</sup>.

La mayoría de las mutaciones que se relacionan con las formas hereditarias de la EA producen un incremento en la proporción A- $\beta$ 42/A- $\beta$ 40<sup>56</sup>. Las mutaciones en APP son una de las posibles causas que explicarían la pequeña proporción existente entre las demencias de la EA<sup>57,58</sup>. Por otra parte, ciertas mutaciones en APP son la causa de la enfermedad denominada amiloidosis cerebroarterial, también conocida como angiopatía cerebral amiloide<sup>59</sup>, en la que el péptido A- $\beta$ 40 es el predominante. La característica clínica principal es la presencia de hemorragias cerebrales recurrentes, a veces precedidas por migrañas o por un declive mental.

Las mutaciones en el gen de la PS1 pueden explicar entre el 50%<sup>60,61</sup> y el 60%<sup>62</sup> de los casos de EAF tempranos. Por el contrario, las que afectan a la PS2 parecen ser raras, además de presentar un fenotipo mucho más variable<sup>31</sup>.

En ningún caso la EA está asociada a una mutación en el gen  $\tau$ . Recientemente, se han descrito varias mutaciones en ese gen, pero éstas provocan la tauopatía denominada demencia frontotemporal ligada al cromosoma 17<sup>63</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias a África Sandonis y Etelvino Sánchez por su asistencia técnica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin. 1907; 64:146-8.
- Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer's type. *Int. Psychogeriatr.* 1997;9:173-9.
- Arendt T. Alzheimer's disease as a loss of differentiation control in a subset of neurons that retain immature features in the adult brain. *Neurobiol Aging.* 2000;21:783-96.
- Toledano A, Álvarez MI, Díaz MG. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias en ancianos. *Geriatrka.* 1999;15:32-38.
- Selkoe DJ. Biochemistry of Alzheimer's disease. En: Siegel GJ, editor. *Basic neurochemistry, molecular, cellular and medical aspects.* 5th ed. New York: Raven Press. Ltd; 1994.
- Ballidin J, Gottfried CG, Karlsson G, Lindstedt G, Langstrom G, Walinder J. Dexamethasone suppression test and serum prolactin in dementia disorders. *Br J Psychiatry.* 1983;143:277-81.
- Christie JE, Walley LJ, Bennie J, Dick H, Blackburn LM, Blakwood DH, Fink G. Characteristic plasma hormone changes in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry.* 1987;150:674-81.
- Iacono RP, Sandyk R. Alzheimer's disease and the pivotal role of the hypothalamus and the intrinsic opioid system. *Int J Neurosci.* 1987;32:711-4.
- Raskind M, Peskind E, Rivard MF, Veith R, Barnes R. Dexametasone suppression test and cortisol circadian rhythm in primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982;139:1468-71.
- Seppä JE, Gerner R. Does the dexametasone suppression test distinguish dementia from depression? *Am J Psychiatry.* 1982;139:238-40.
- Becker JT, Boller F, López OL, Saxton J, McGonigle K. The natural history of Alzheimer's disease: description of study cohort and accuracy of diagnosis. *Arch Neurol.* 1994;51:585-94.
- López OL, González MP, Becker JT, Reynolds CF, Sudilovsky A, DeKosky ST. Symptoms of depression and psychosis in Alzheimer disease and fronto temporal dementia. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol.* 1996; 8:154-61.
- Teri L, Larson EB, Reifler BV. Behavioral disturbance in dementia of the Alzheimer's type. *J Am Geriatr Soc.* 1988;38:6:1-6.
- Kaufer D. Tratamiento de los síntomas no cognoscitivos en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol.* 1998;27:S48-S50.
- Selkoe DJ. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature.* 1999;399 Suppl:A23-31.
- Fernández-Vizarrá P, Fernández AP, Castro-Blanco S, Serrano J, Bentura ML, Martínez-Murillo R, et al. Intra- and extracellular Abeta and PHF in clinically evaluated cases of Alzheimer's disease. *Histol Histopathol.* 2004; 19:823-44.
- Gandy S, Greengard P. Amyloidogenesis in Alzheimer's disease: some possible therapeutic opportunities. *Trends Pharmacol Sci.* 1992;13: 108-13.
- Rodrigo J, Fernández-Vizarrá P, Castro-Blanco S, Bentura ML, Nieto M, Gomez-Isla T, et al. Nitric oxide in the cerebral cortex of amyloid-precursor protein (SW) Tg2576 transgenic mice. *Neuroscience.* 2004;128: 73-89.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82:239-59.
- Goedert M, Jakes R. Mutations causing neurodegenerative tauopathies. *Biochem Biophys Acta.* 2005;1739:240-50.
- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 2002;297: 353-6.
- Tanzey RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell.* 2005;120:545-55.
- Ball MJ. Neuronal loss, neurofibrillary tangles and granulovascular degeneration in the hippocampus with aging and dementia. A quantitative study. *Acta Neuropathol (Berl).* 1977;37:111-8.
- Scheuner D, Eckman C, Jensen M, Song X, Citron M, Suzuki N, 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;2:864-70.
- Schonheit B, Zarski R, Ohm TG. Spatial and temporal relationships between plaques and tangles in Alzheimer-pathology. *Neurobiol Aging.* 2004;25:697-711.
- Wilson CA, Doms RW, Lee VM. Intracellular APP processing and A beta production in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999; 58:787-94.
- Yamaguchi H, Nakazato Y, Hiari S, Shoji M, Harigaya Y. Electron micrograph of diffuse plaques. Initial stage of senile plaque formation in the Alzheimer Brain. *Am J Path.* 1989;135:593-7.
- Dickson DW. The pathogenesis of senile plaques. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997;56:321-39.
- Glennner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The fibrilloses. *New Engl J Med.* 1980;302:1333-4.
- Kirschner ZF, Abraham C, Selkoe DJ. X-ray diffraction from intraneuronal paired helical filaments and extraneuronal amyloid fibres in Alzheimer's disease indicates cross-conformation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:503-7.
- Fraser D, Yang DS, Yu G, Levesque L, Nishimura M, Arawaka S, et al. Presenilin structure, function and role in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Acta.* 2000;1502:1-15.
- Iwatsubo T, Mann DM, Odaka A, Suzuki N, Ihara Y. Amyloid beta protein (A beta) deposition: a beta 43 (43) precedes a beta 40 in Down syndrome. *Ann Neurol.* 1995;37:294-9.
- Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1985;42:1097-105.
- Mirra SS, Heyman A, McKeel D. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD), II: standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1991;41:479-86.
- Braak H, Braak E, Grundke-Iqbal H, Iqbal K. Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease: a third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *Neurosci Lett.* 1986;65:351-5.
- Terry RD. Neuropathological changes in Alzheimer disease. *Prog Brain Res.* 1994;101:383-90.
- Braak H, Del Tredici K. Alzheimer's disease: intraneuronal alterations precede insoluble amyloid- $\beta$  formation. *Neurobiology of Aging.* 2004;25:713-8.
- Avila J. Tau aggregation into fibrillar polymers. *Taupathies. FEBS Lett.* 2000;476:89-92.
- Masliah E, Terry RD, Alford M, DeTeresa R, Hansen LA. Cortical and sub-cortical patterns of synaptophysin like immunoreactivity in Alzheimer's disease. *Am J Pathol.* 1991;138:235-46.
- Martínez-Murillo R, Rodrigo J. The localization of cholinergic neurons and markers in the CNS. En: Stone, TW, editor. *CNS neurotransmitters and neuromodulators: Acetylcholine.* London: CRC Press; 1995. p. 1-37.
- Selkoe DJ. Alzheimer's disease: is a synaptic failure. *Science.* 2002; 298:789-91.
- Esiri MM, Morris, JH. Practical approach to the pathological diagnosis of dementia: important anatomical landmarks in the brain in dementia. En: Esiri MM, Morris, JH, editors. *The neuropathology dementia.* London: Cambridge University Press; 1997.
- Esiri MM, Pearson RC, Powell TP. The cortex of the primary auditory area in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1986;336:385-7.
- Delacourte A, Sergeant N, Watez A, Gauvreau D, Robitaille Y. Vulnerable neuronal subsets in Alzheimer's and Pick's diseases are distinguished by their tau isoform distribution and phosphorylation. *Ann Neurol.* 1998; 43:139-204.
- Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Watez A, Vermersch P, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology.* 1999;52:1158-65.
- Hof PR, Cox K, Morrison JH. Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer's disease: I. Superior frontal and inferior temporal cortex. *J Comp Neurol.* 1990;301:44-54.
- Hof PR, Bouras C, Peri DP, Sparks DL, Mehta N, Morrison JH. Age-related distribution of neuropathologic changes in the cerebral cortex of patients with Down's syndrome. Quantitative regional analysis and comparison with Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1995a;52:379-91.

48. Wilcock GK, Esiri MM, Bowen DM, Hughes AO. The differential involvement of subcortical nuclei in senile dementia of Alzheimer's type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:842-9.
49. Francis PT. Pyramidal neurone modulation: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Neurodegeneration*. 1996;5:461-5.
50. Wilcock GK, Esiri MM, Bowen DM, Smith CC. Alzheimer's disease. Correlation of cortical choline acetyltransferase activity with the severity of dementia and histological abnormalities. *J Neurol Sci*. 1982;57:407-17.
51. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*. 1991;30:572-80.
52. Dekosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol*. 1990;27:457-64.
53. Sisodia SS, Annaert W, Kim S-H, De Strooper B.  $\gamma$ -secretase: never more enigmatic. *TINS*. 2001;24:11.
54. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic Meta-Analyses of Alzheimer's Disease Genetic Association Studies: The AlzGene Database. *Nat Genet*. 2007;39:17-23. Disponible en: <http://www.alzgene.org>
55. Fujihara S, Brucki SD, Rocha MSG, Carvalho AA, Piccolo AC. Prevalence of presenile dementia in a tertiary outpatient clinic. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2004;62:592-5.
56. Muller U, Cristina N, Li ZW, Wolfer DP, Lipp HP, Rulicke T, et al. Behavioral and anatomical deficits in mice homozygous for a modified beta-amyloid precursor protein gene. *Cell*. 1994;79:755-65.
57. Goate II, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349:704-6.
58. Tanzi RE, Vaula G, Romano DM, Mortilla M, Huang TL, Tupler RG, et al. Assessment of amyloid beta-protein precursor gene mutations in a large set of familial and sporadic Alzheimer's disease cases. *Am J Human Genet*. 1992;51:273-82.
59. Miravalle L, Tokuda T, Chiarle R, Giaccone G, Bugiani O, Tagliavini F, et al. Substitutions at codon 22 of Alzheimer's  $\beta$  peptide induce diverse conformational changes and apoptotic effects in human cerebral endothelial cells. *J Biol Chem*. 2000;275:27110-6.
60. Kim TW, Tanzi RE. Presenilins and Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol*. 1997;7:683-8.
61. Selkoe DJ. Cellular and molecular biology of  $\beta$ -amyloid precursor and Alzheimer's disease. En: Orusiner SB, Rossenber RN, Mauro SD, editors. *The molecular and genetic basis of neurological disease*. Boston: Butterworth Heinemann Press; 1997. p. 601-1.
62. Thinakaran G, Borchelt DR, Lee MK, Slunt HH, Spitzer L, Kim G, et al. Endoproteolysis of presenilin 1 and accumulation of processed derivatives in vivo. *Neuron*. 1996;17:181-90.
63. D'Souza I, Poorkaj P, Hong M, Nochlin D, Lee VM, Bird TD, et al. Missense and silent tau gene mutations cause frontotemporal dementia with parkinsonism-chromosome 17 type, by affecting multiple alternative RNA splicing regulatory elements. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:5598-603.