

# Características clínicas de una familia con enfermedad de Alzheimer de inicio temprano asociada a una mutación (M139T) en el gen de la presenilina 1

Alberto Lleó<sup>a</sup>, Rafael Blesa<sup>a</sup>, Jordi Gendre<sup>c</sup>, Magda Castellví<sup>a</sup>, José Luis Molinuevo<sup>a</sup> y Rafael Oliva<sup>b</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Neurología y <sup>b</sup>Genética, Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>c</sup>Servicio de Geriatría. Hospital General de Granollers. Barcelona.

**FUNDAMENTO:** Describir las características clínicas y el estudio genético de una familia con enfermedad de Alzheimer familiar con patrón autosómico dominante.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se estudiaron las características clínicas y las exploraciones complementarias de los individuos de esta familia. Se realizó un estudio genético del caso índice en busca de mutaciones de los genes de la proteína precursora de amiloide, presenilina 1 y presenilina 2 mediante estudio de polimorfismos de cadena sencilla y posterior secuenciación. Se determinó el genotipo *APOE*.

**RESULTADOS:** El caso índice era un paciente de 52 años con enfermedad de Alzheimer de inicio a los 49 años. Como antecedentes familiares destacaba la presencia de varios miembros de la familia con demencia. El cuadro clínico en todos ellos se caracterizaba por alteraciones cognitivas y conductuales de inicio entre los 40 y 50 años. Se observó una variabilidad importante en la edad de inicio entre los miembros de la familia (intervalo 39-51 años). El estudio genético del caso índice detectó una mutación en el gen de la presenilina 1, que predecía un cambio de metionina por treonina en el codón 139 (M139T). El genotipo *APOE* fue  $\epsilon 3/\epsilon 3$ .

**CONCLUSIONES:** El cuadro clínico de esta familia con la mutación M139T en el gen de la presenilina 1 es similar a la forma esporádica de enfermedad de Alzheimer. La variabilidad observada en la edad de inicio de la demencia indica que, a pesar de ser una enfermedad determinada genéticamente, otros factores genéticos o ambientales modifican la expresión clínica.

*Palabras clave:* Enfermedad de Alzheimer. Presenilina 1. Mutación. Demencia.

Clinical characteristics of a family with early-onset Alzheimer's disease associated with a presenilin 1 mutation (M139T)

**BACKGROUND:** The objective of this study was to describe the clinical features and the genetic analysis of a family with autosomal-dominant familial Alzheimer's disease.

**PATIENTS AND METHOD:** In addition to the clinical findings of different family members, we performed a genetic analysis to detect mutations in the amyloid precursor protein genes, presenilin 1 and presenilin 2 genes, by means of single-strand conformation polymorphism and subsequent sequencing. The *APOE* genotype was also determined.

**RESULTS:** The proband was a 52-year-old patient whose Alzheimer's disease started at age 49 years. Family history revealed that several members had developed an early onset dementia. The clinical picture in all them was characterized by cognitive and behavioral abnormalities that started at age 40 to 50 years. An important variability in the age of onset was observed among family members (range 39-51 years). The proband's genetic study identified a mutation in the presenilin 1 gene which predicted a methionine-to-treonine substitution at codon 139 (M139T). *APOE* genotype was  $\epsilon 3/\epsilon 3$ .

**CONCLUSIONS:** The clinical picture of this family carrying the M139T mutation was similar to that of the sporadic variant of Alzheimer's disease. The observed variability in the age of onset suggests that, yet being genetically determined, other genetic or environmental factors modify the clinical expression of the disease.

*Key words:* Alzheimer's disease. Presenilin 1. Mutation. Dementia.

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa de etiología compleja que se puede presentar de forma esporádica o familiar con una edad de inicio variable<sup>1</sup>. La enfermedad de Alzheimer familiar autosómica dominante (EAFAF) es una entidad genéticamente heterogénea en la que se han descrito tres genes implicados: el gen de la proteína precursora de amiloide (*APP*), el gen de la presenilina 1 (*PSEN-1*) y el gen de la presenilina 2 (*PSEN-2*)<sup>2</sup>. Estas familias con EAFAF se caracterizan por una edad de inicio generalmente inferior a los 60 años y una penetrancia cercana al 100%<sup>2-4</sup>. La mayoría de los casos de EAFAF se debe a mutaciones en los genes de la *PSEN-1*, mientras que los genes de la *PSEN-2* y *APP* contribuyen a un porcentaje pequeño de casos<sup>2,3</sup>. A pesar de que hasta ahora se han descrito más de 100 mutaciones en el gen de la *PSEN-1*<sup>4</sup>, en muchos casos no existe una descripción adecuada de la segregación y fenotípico asociados a cada mutación. Desde el punto de vista de información y consejo genético es fundamental conocer las características clínicas asociadas a cada mutación que permitan predecir su comportamiento futuro. En el presente artículo describimos las características clínicas y el estudio genético de una familia con EAFAF debida a una mutación M139T en el gen de la *PSEN-1*.

## Pacientes y método

### Pacientes

En la familia estudiada, que denominamos «Barc-2», se estudiaron las características clínicas y las exploraciones complementarias del caso índice, así como las características clínicas de los familiares afectados mediante entrevista.

### Estudio genético

Tras firmar el consentimiento informado se extrajo una muestra de sangre del caso índice para estudio genético. La extracción de ADN se realizó siguiendo los procedimientos estándares. Se amplificaron las regiones codificantes de los genes de la *PSEN-1*, *PSEN-2* y *APP* (exones 16 y 17) mediante cebadores específicos<sup>5,6</sup>. Los productos de PCR se analizaron mediante la técnica de detección de polimorfismos de cadena sencilla y posterior secuenciación de los productos con movilidad anómala utilizando un secuenciador automático (ABI PRISM model 377, Fos-

Correspondencia: Dr. R. Oliva.  
Servicio de Genética. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.  
Correo electrónico: roliva@clinic.ub.es

Recibido el 3-12-2001; aceptado para su publicación el 21-2-2002.

ter City, CA, EE.UU.). El genotipo *APOE* fue realizado mediante amplificación por PCR y digestión posterior con la enzima de restricción *Hha*<sup>1</sup>.

## Resultados

### Estudio familiar

El caso índice (sujeto III-1, fig. 1) era un paciente de 52 años, diestro y montador de maquinaria, con demencia de inicio a los 49 años. Desde esta edad el paciente y su familia referían pérdida de memoria especialmente para hechos recientes. Con posterioridad aparecieron dificultades para aprender nuevas tareas necesarias para realizar su trabajo y errores en la manipulación de la maquinaria. En los años siguientes surgieron problemas en el cálculo, que le ocasionaban dificultades en la utilización de dinero y problemas para orientarse en lugares familiares. También presentaba errores gnósticos como dificultad para interpretar la hora del reloj y problemas en la denominación de palabras, con frecuentes circunloquios. No existían antecedentes patológicos relevantes. La exploración neurológica fue normal y el examen neuropsicológico longitudinal (tabla 1) objetivó un deterioro generalizado de las funciones mnésica, gnósica y funciones ejecutivas frontales. Se practicó un examen analítico completo que incluía folato, vitamina B<sub>12</sub> y función tiroidea, que fue normal. La resonancia magnética (RM) craneal fue normal y un SPECT cerebral de perfusión demostró una hipocaptación de la región lateral, mesial y polo anterior del lóbulo temporal izquierdo y una hipocaptación parietal izquierdo. Se realizó el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer de acuerdo con los criterios estándar<sup>8</sup>. La historia familiar reveló que múltiples miembros de la familia habían presentado demencia de inicio temprano (fig. 1, tabla 2). En particular, un hermano había desarrollado demencia a la edad de 51 años, uno de los progenitores del caso índice había fallecido a los 64 años de edad con una demencia de inicio a los 50 y varios primos y tíos habían presentado demencia a edades comprendidas entre los 39 y 50 años. El cuadro clínico en todos ellos se caracterizaba por alteraciones cognitivas y conductuales progresivas alrededor de la cuarta década de la vida.

### Estudio genético

El estudio genético del caso índice puso de manifiesto un cambio T → C en la segunda posición del codón 139 (ATG → ACG) que predijo un cambio de metionina por treonina en el exón 5 del gen de la *PSEN-1* (M139T). No se detectaron mutaciones adicionales en los genes de la *APP* o de la *PSEN-2*. El genotipo *APOE* del caso índice fue ε3/ε3. La mutación estaba situada en un residuo conservado en el gen homólogo de la *PSEN-1* de rata y en el gen de la *PSEN-2* humana.

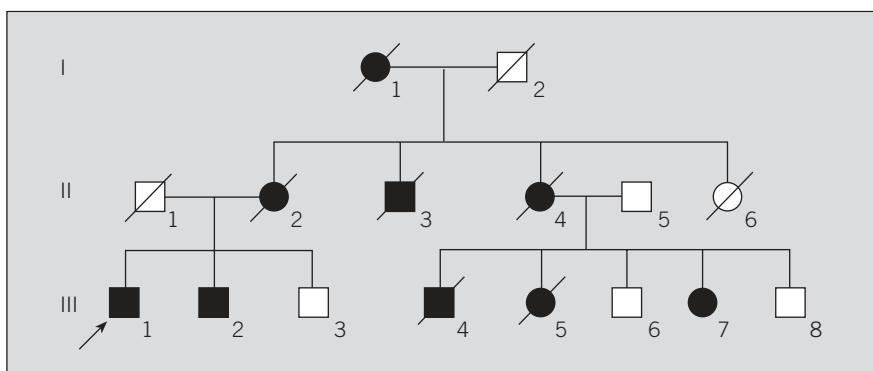


Fig. 1. Árbol genealógico de la familia con mutación M139T en el gen de la presenilina 1. El caso índice es el señalado con una flecha.

TABLA 1

### Hallazgos neuropsicológicos del caso índice

Función	Prueba psicométrica	1	2	3
Memoria	RAVLT Figura Compleja de Rey (recuerdo) Orientación e información WMS	++ ++ 0	+++ NE +	+++ NE +
Lenguaje	Denominación Fluidez categorial Fluidez fonética	0 0 0	0 + 0	0 + +
Praxias	Funciones motora LNNB (praxias ideomotrices) Cubos de Kohs	0 NE	0 +	0 ++
Gnosias	Funciones visuales LNNB	0	+	+
Funciones frontales	Funciones motora LNNB (ritmo, alternancia, coordinación motriz) Cubos de Kohs Figura Compleja de Rey (copia) Fluidez fonética	+ NE 0 0	++ + NE 0	++ ++ NE +
Atención	Dígitos (WAIS) Información (WAIS)	0 0	+	++ +
Inteligencia	Cubos de Kohs	NE	+	+

Las exploraciones 1, 2 y 3 se realizaron con una periodicidad anual desde los 49 años. RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; WMS: Wechsler Memory Scale; LNNB: Luria-Nebraska Neuropsychological Battery; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; NE: no evaluado; 0: no alterado; +: alteración leve; ++ alteración moderada; +++: alteración grave.

### Discusión

En este artículo presentamos el caso de una familia con EAFAD asociada a una mutación en el gen de la *PSEN-1* (M139T). Esta mutación fue descrita inicialmente en una familia francesa con dos miembros afectados de EAFAD, con una edad de inicio comprendida en ambos entre los 48 y los 50 años<sup>9</sup>. La mutación no se detectó en 50 controles (100 cromosomas), lo que indicaba que se trataba de una mutación patogénica. Posteriormente esta misma mutación se detectó en una familia española independiente en dos pacientes con enfermedad de Alzheimer con edades de inicio de 47 y 48 años, respectivamente<sup>10</sup>. Teniendo en cuenta las familias descritas hasta el momento, la edad de inicio estaba comprendida en un margen muy estrecho (47-50 años). Por otro lado, desde el punto de vista de información y consejo genético es de gran importancia conocer cuáles son las características clínicas asociadas a cada mutación, ya que con-

TABLA 2

### Características de la enfermedad en los individuos con demencia

Individuo	Edad de inicio	Edad de muerte	Duración de la enfermedad* (años)
I-1	40	45	5
II-2	50	64	14
II-3	42	52	10
II-4	50	58	8
III-1	49	—	—
III-2	51	—	—
III-4	45	52	7
III-5	41	54	13
III-7	39	—	—
Media	45,2	54,1	9,5
Intervalo	39-51	45-64	5-14

diciona la información que estas familias deben recibir y abre la posibilidad de un diagnóstico presintomático.

Hasta ahora en la EAFAD se han detectado mutaciones en tres genes, el gen de la *PSEN-1*, el de la *PSEN-2* y el de la *APP*<sup>2,3</sup>. A pesar de esta heterogeneidad genética, los casos de EAFAD y la enfer-

medad de Alzheimer esporádica comparten hallazgos patológicos similares, con placas de amiloide, ovillos neurofibrilares y pérdida neuronal. Sin embargo, se observan diferencias clínicas e histopatológicas entre ambos grupos. La edad de inicio es más temprana en los casos debidos a mutaciones en estos tres genes que en los casos esporádicos, mientras que la neuroimagen y el perfil neuropsicológico son similares en ambos grupos<sup>11</sup>. Dentro de la EAFAD también se observa una variabilidad fenotípica. La edad de inicio y la edad de fallecimiento en estas familias varía en función del gen en que se encuentre la mutación<sup>12</sup>. Las familias con mutaciones en el gen de la APP presentan generalmente una edad de inicio en la cuarta década, mientras que las familias con mutaciones en los genes de la PSEN-1 o PSEN-2 lo hacen en la quinta y sexta décadas, respectivamente<sup>12</sup>. Además, dentro de cada gen también existe una variabilidad en la edad de inicio que se asocia al dominio transmembrana donde se encuentre la mutación<sup>12</sup>. A pesar de estos datos, incluso los miembros de la misma familia con la misma mutación pueden presentar diferencias fenotípicas que indican que otros factores genéticos o ambientales pueden modificar la expresión clínica de la enfermedad.

La mutación M139T asienta en un residuo conservado a lo largo de la evolución, al estar presente en el gen de la PSEN-1 de ratón y en la PSEN-2 humana. Además, la presencia de otras mutaciones en este mismo residuo (M139V, M139K y M139I) también indica que esta región es de gran importancia para la función de la presenilina. La familia descrita en este artículo presenta un cuadro clínico similar a los casos esporádicos de enfermedad de Alzheimer, lo que apoya la hipótesis de que los casos genéticos y esporádicos comparten una fisiopatología similar. Por otro lado, esta familia demuestra que el rango de edad asocia-

do a la mutación M139T no es tan estrecho como se pensaba previamente. De hecho, el rango de edad se sitúa entre los 39 y 51 años de edad, lo que refuerza la idea de que incluso dentro de la misma familia existe una variabilidad fenotípica. Este hecho apunta a que otros factores genéticos o ambientales modifican el fenotipo e influyen en la expresión clínica. El alelo  $\epsilon 4$  del gen de la APOE se ha asociado a un incremento del riesgo de presentar enfermedad de Alzheimer tanto familiar como esporádica<sup>13-15</sup>. A pesar que este alelo también puede influir en la edad de inicio en las familias con mutaciones del gen de la APP, no se ha encontrado ningún efecto en las familias portadoras de mutaciones de la PSEN-1<sup>16,17</sup>. Por este motivo y dado que el caso índice posee un genotipo  $\epsilon 3/\epsilon 3$ , es poco probable que el genotipo APOE pueda haber influido en las diferencias en la edad de inicio observadas en esta familia. En conclusión, la descripción de esta familia refuerza la idea de que, incluso en mutaciones que asientan en residuos de gran importancia funcional para la presenilina, existe una variabilidad fenotípica intrafamiliar importante. Esta variabilidad tiene consecuencias importantes para el estudio, información y consejo genético en la EAFAD.

### Agradecimiento

Este estudio ha sido apoyado por la II Beca Proyecto de Investigación de la Fundación SEN concedida a Alberto Lleó y Rafael Blesa.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS. Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology* 1998;51:S2-S17.
- Rosenberg RN. The molecular and genetic basis of AD: the end of the beginning: the 2000 Wartenberg lecture. *Neurology* 2000;54:2045-54.
- Cruts M, Hendriks L, Van Broeckhoven C. The presenilin genes: a new gene family involved in Alzheimer disease pathology. *Hum Mol Genet* 1996;5:1449-55.
- Rogaeva EA, Fafel KC, Song YQ, Medeiros H, Sato C, Liang Y, et al. Screening for PS1 mutations in a referral-based series of AD cases: 21 novel mutations. *Neurology* 2001;57:621-5.
- Goate A, Chartier-Harlim 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 disease. *Nature* 1991;349:704-9.
- Cruts M, van Duijn CM, Backhovens H, Van den Broeck M, Wehnert A, Serneels S, et al. Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease. *Hum Mol Genet* 1998;7:43-51.
- Blesa R, Adroer R, Santacruz P, Ascaso C, Tolosa E, Oliva R. High apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency in age-related memory decline. *Ann Neurol* 1996;39:515-8.
- McKhann G, Drachman D, Folstein MF, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA-work group under the auspices of Department of Health and Human Services, Task Force. *Neurology* 1984;34:939-44.
- Campion D, Flaman JM, Brice A, Hannequin D, Dubois B, Martin C, et al. Mutation of the Presenilin-1 gene in families with early onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1995;4:2373-7.
- Queralt R, Ezquerre M, Castellví M, Lleó A, Blesa R, Oliva R. Detection of the presenilin 1 gene mutation (M139T) in early-onset familial Alzheimer disease in Spain. *Neurosci Lett* 2001;299:239-41.
- Mullan M, Houlden H, Crawford F, Kennedy A, Rogues P, Rossor M. Age of onset in familial early onset Alzheimer's disease correlates with genetic aetiology. *Am J Med Genet* 1993;48:129-30.
- Lippa CF, Sweare JM, Kane KJ, Nochlin D, Bird TD, Ghetti B, et al. Familial Alzheimer's disease: site of mutation influences clinical phenotype. *Ann Neurol* 2000;48:376-9.
- Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993;342:697-9.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmeichel 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;261:921-3.
- Álvarez V, Álvarez R, Peña J, Lahoz CH, Martínez C, Menéndez-Guisasola L, et al. Frecuencia del alelo APOE-4 en la enfermedad de Alzheimer en la población asturiana y su variación con la edad. *Med Clin (Barc)* 1999;113:441-43.
- Alzheimer's Disease Collaborative Group. Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993;342:737-8.
- Levy-Lahad E, Lahad A, Wijsman E, Bird T, Schellenberg GD. Apolipoprotein E genotypes and age of onset in early-onset familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995;38:678-80.