

## ORIGINAL

### PICOGEN: experiencia de 5 años de un programa de asesoramiento genético en demencia<sup>☆</sup>

J. Fortea<sup>a</sup>, A. Lladó<sup>a</sup>, J. Clarimón<sup>b</sup>, A. Lleó<sup>b</sup>, R. Oliva<sup>c</sup>, J. Peri<sup>d</sup>, L. Pintor<sup>e</sup>,  
J. Yagüe<sup>f</sup>, R. Blesa<sup>b</sup>, J.L. Molinuevo<sup>a</sup> y R. Sánchez-Valle<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Memoria, Servicio de Neurología, Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Psicología, Hospital Clínic de Barcelona Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Inmunología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 17 de diciembre de 2009; aceptado el 12 de mayo de 2010

Accesible en línea el 11 de noviembre de 2010

#### PALABRAS CLAVE

Consejo genético;  
Pruebas genéticas;  
Demencia familiar;  
Enfermedad de  
Alzheimer;  
Degeneración lobular  
frontotemporal;  
Enfermedades  
priónicas

#### Resumen

**Introducción:** Describimos la experiencia del Programa de Información y Consejo Genético para demencias familiares (PICOGEN) en sus 5 años de funcionamiento.

**Métodos:** Todos los sujetos fueron asesorados por un neurólogo que seleccionó los candidatos a estudio genético según la historia familiar y el diagnóstico (enfermedad de Alzheimer [EA], degeneración lobular frontotemporal [DLFT] o enfermedad priónica). Los sujetos asintomáticos que decidieron conocer su estatus genético siguieron un protocolo estructurado de evaluación antes y después de la realización del test genético.

**Resultados:** Ochenta y siete pacientes de 72 familias fueron candidatos a estudio genético, 20 de 72 familias presentaban historia familiar autosómica dominante de inicio precoz (HADp). En 22 se detectó una mutación patogénica (8 *PSEN1*, 1 *PSEN2*, 1 *APP*, 4 *MAPT*, 8 *PRNP*), 5 no descritas previamente. Todos los casos con mutación, excepto uno *PSEN1* (12,5%) y 4 *PRNP* (50%) presentaban HADp. En 3 casos con HADp (15%) no se encontró ninguna mutación. 24 de 54 sujetos asintomáticos de familias con mutación conocida decidieron realizarse el estudio presintomático, 10 resultaron portadores. En el seguimiento de los sujetos que realizaron el estudio predictivo no se observó ninguna complicación psiquiátrica mayor.

**Conclusiones:** En nuestra serie la HADp resultó un criterio sensible para la detección de mutaciones patogénicas en EA y DLFT, pero no en enfermedades priónicas. Un 15% de los casos

<sup>☆</sup> El presente trabajo ha sido presentado como comunicación oral en la reunión anual de la Sociedad Española de Neurología de 2009.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rsanchez@clinic.ub.es](mailto:rsanchez@clinic.ub.es) (R. Sánchez-Valle).

HADp no presentaron alteraciones genéticas causales en estudios diagnósticos convencionales. El 43% de los sujetos en riesgo que recibieron asesoramiento genético individual realizaron el estudio presintomático. El estudio presintomático resultó seguro en este contexto.  
 © 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Genetic counselling;  
 Genetic screening;  
 Familial dementia;  
 Alzheimer disease;  
 Frontotemporal lobar degeneration;  
 Prion diseases

## PICOGEN: Five years experience with a genetic counselling program for dementia

### Abstract

**Introduction:** We describe the 5 year experience of a genetic counselling program for familial dementias (the PICOGEN program).

**Methods:** The neurologist selected the candidates for genetic testing in the screening visit based on family history and phenotype (Alzheimer disease-AD, frontotemporal lobar degeneration-FTLD, or prion disease). Asymptomatic subjects who decided to know their genetic status were evaluated within a structured protocol by the psychiatrist and psychologist prior to entering the program and followed up afterwards.

**Results:** A total of 87 patients from 72 families were candidates for the genetic study, 20 of the 72 families had a family history of autosomal dominant early-onset dementia (ADEOD). A pathogenic mutation was found in 22 patients (8 *PSEN1*, 1 *PSEN2*, 1 *APP*, 4 *MAPT*, 8 *PRNP*), 5 of which had not been previously described. All positive cases, except for 1 *PSEN1* (12.5%) and 4 *PRNP* (50%) showed ADEOD. In 3 ADEOD cases (15%) no pathogenic mutation was found. After individual genetic counselling, 24/54 asymptomatic subjects at risk decided to have the pre-symptomatic study, of whom 10 (42%) were carriers of the pathogenic mutation. In the follow up, no major psychiatric complication was observed.

**Conclusions:** In our series, family history of ADEOD was a sensitive criterion for the detection of pathogenic mutations in AD and FTLD but not in prion diseases. No genetic anomalies were detected in 15% of the ADEOD cases using conventional diagnostic procedures, and 43% of pre-symptomatic subjects at risk who received individual genetic counselling decided to have the study. The pre-symptomatic diagnosis proved to be safe under these conditions.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La mayor parte de los casos de demencia se presentan a una edad tardía y no están determinados genéticamente, aunque los factores genéticos pueden desempeñar un papel predisponente. Menos de un 1% del total de casos de demencias neurodegenerativas se encuentran determinados genéticamente por la presencia de una mutación en un gen implicado en la patogenia de la enfermedad y se heredan con un patrón autosómico dominante<sup>1</sup>. En torno a un 0,1% de los casos de enfermedad de Alzheimer (EA) están causados por la presencia de mutaciones en los genes de presenilina 1 (*PSEN1*), presenilina 2 (*PSEN2*) o proteína precursora de amiloide (*APP*)<sup>2</sup>; un 5-10% de los casos de degeneración lobar frontotemporal (DLFT) por mutaciones en los genes de proteína tau (*MAPT*) o progranulina (*PGRN*) y un 10-15% de las enfermedades por priones por mutaciones en el gen de proteína priónica (*PRNP*)<sup>3-6</sup>. La detección de una causa genética en un paciente tiene repercusiones inmediatas en sus familiares directos, situándolos en una posición de riesgo de desarrollar ellos mismos la enfermedad en un futuro. Por otra parte, la implicación de los factores genéticos en la patogenia de la enfermedad, bien sea de forma determinante, como en los casos genéticos, bien de forma predisponer, como factores de riesgo genético, genera en la población con riesgo de demencia una demanda de información habitualmente no cubierta por los dispositivos asistenciales habituales.

En este sentido, con el objetivo de ofrecer asesoramiento genético a pacientes con demencia y a sus familiares, en el año 2001 se puso en marcha en el Hospital Clínic de Barcelona un Programa multidisciplinar de Información y Consejo Genético para demencias familiares, el programa PICOGEN, fundamentado en la experiencia disponible y en las guías de práctica clínica sobre asesoramiento genético en la enfermedad de Huntington<sup>7</sup>.

El objetivo del presente estudio es describir la experiencia del programa PICOGEN en sus 5 años de funcionamiento (octubre 2001-septiembre 2003 y julio 2006-junio 2009).

## Pacientes y métodos

En el Hospital Clínic de Barcelona, en el marco de la Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos, se estableció una consulta específica de asesoramiento genético en el campo de las demencias neurodegenerativas (PICOGEN). El programa, aprobado por el comité de ética del hospital, asiste a pacientes con sospecha de EA, DLFT o enfermedades por priones determinadas genéticamente y a sus familiares en riesgo de desarrollar la enfermedad. En una primera fase (octubre 2001-septiembre 2003) el proyecto fue financiado mediante la donación realizada por dos entidades privadas (Caixa Cataluña y Editorial Planeta). La difusión del programa entre profesionales del medio y asociaciones de

pacientes y la necesidad de continuar asistiendo a familias que habían iniciado su atención en la primera fase del programa, junto al interés que el programa ofrecía tanto a nivel clínico como de investigación, hicieron que en julio del 2006 el programa se retomase en un contexto ligado a la investigación clínica.

En la primera fase del programa la difusión en medios de comunicación hizo que muchos de los sujetos visitados solicitasesen visita por ellos mismos, procediendo el resto de la propia unidad o de derivaciones de otros centros. En la segunda fase del programa los sujetos visitados procedían de la propia unidad, de familias ya incluidas en el programa en su primera fase o de derivaciones realizadas por neurólogos de otros centros.

Los sujetos derivados al programa son evaluados en una primera visita por el neurólogo responsable del programa (JLM en la primera fase; RSV en la segunda fase) que examina el fenotipo clínico de los sujetos afectos, la edad de inicio de síntomas, el patrón de transmisión familiar y la posibilidad de obtener muestras biológicas de al menos un afecto cuando el que acude a la visita es un sujeto asintomático en riesgo. En función de estos datos se seleccionan los candidatos para realizar un estudio genético.

Los criterios utilizados en el programa PICOGEN para realizar un cribado genético son:

**1. Fenotipo EA:**

- a) EA de inicio precoz con antecedentes familiares en primer grado de EA de inicio precoz;
- b) EA de inicio < 58 años cuando no existe historia familiar fiable (por ejemplo muerte precoz de progenitores o desconocimiento de progenitores biológicos)<sup>2</sup> o EA de inicio muy precoz (< 50 años) aun en ausencia de historia familiar;
- c) EA de inicio precoz y datos neuropatológicos que sugieran un origen genético de la EA (por ejemplo placas algodonosas)<sup>8</sup>.

No se realizan estudios de cribado genético con fines diagnósticos en casos de EA familiar de inicio senil<sup>9</sup>.

**2. Fenotipo DLFT:**

- a) DLFT con antecedentes familiares de enfermedad similar;
- b) DLFT con patrón autosómico dominante de demencia en la familia con escasa información clínica;
- c) DLFT con independencia de la edad de inicio y datos neuropatológicos que sugieran un origen genético (por ejemplo inclusiones de ubiquitina intraneuronales).

**3. Fenotipo de enfermedad por priones:**

- a) Se realiza el cribado de mutaciones causales con independencia de la edad o la historia familiar<sup>3</sup>.

Aquellos sujetos que no se consideran tributarios de un estudio de cribado genético, bien porque no cumplen los criterios requeridos, bien porque no existen muestras biológicas disponibles de sujetos afectos en los que realizar el cribado genético, reciben una explicación general sobre el riesgo genético en su caso particular y sobre la no indicación de realización de un estudio específico.

En los pacientes sintomáticos candidatos el estudio genético se realiza directamente tras la obtención por escrito del consentimiento. Aquellos sujetos asintomáticos en riesgo de

ser portadores de una mutación conocida, que expresan su deseo de conocer su estatus genético, siguen un protocolo específico de evaluación pre y seguimiento posprueba que incluye a diferentes profesionales (neurólogo, psiquiatra, psicólogo y genetista). El protocolo multidisciplinar ha sido explicado en detalle con anterioridad<sup>10</sup> con leves modificaciones y en resumen consta de las siguientes etapas:

1. Una primera vista con el neurólogo donde se evalúa la presencia o no de síntomas, se informa del riesgo al participante asintomático y del protocolo de estudio en caso de decidir realizarse la prueba.
2. Tras un periodo de reflexión de aproximadamente tres meses, se programa una entrevista clínica estructurada por un psiquiatra y una valoración psicológica que incluye escalas de ansiedad y depresión y de calidad de vida, para aquellos sujetos que se reafirman en su voluntad de conocer su estatus genético.
3. Tras la valoración psiquiátrica y psicológica, se evalúa el balance riesgo-beneficio del estudio presintomático en dicho sujeto de forma conjunta entre el neurólogo, el psiquiatra y el psicólogo clínico. De esta evaluación surge una recomendación del equipo al sujeto. En caso de discrepancia prevalece la opinión psiquiátrica.
4. Se comunica la opinión del equipo sobre la seguridad de la prueba en su caso, y si este decide finalmente realizar el estudio se procede a la extracción de sangre tras la firma del consentimiento informado.
5. Los resultados se entregan siempre en mano directamente a la persona interesada en presencia de un acompañante de su confianza, recomendándose que este no sea otro sujeto en riesgo.
6. Independientemente del resultado del test, se ofrece un seguimiento al sujeto que incluye inicialmente una visita con el psiquiatra y el neurólogo entre dos semanas y un mes de la comunicación del resultado. La necesidad de tratamiento farmacológico y/o psicológico y la periodicidad de visitas posteriores con el neurólogo y el psiquiatra se establece en función de criterios clínicos y dependiendo de la situación particular del sujeto, atendiendo a factores tales como la cercanía a la edad teórica de inicio de los síntomas, las consecuencias psicológicas del resultado o la voluntad del sujeto.
7. En caso de solicitarse consejo prenatal el sujeto es derivado a un genetista clínico.

En los pacientes con fenotipo de EA candidatos a realizar el estudio genético se realizó un estudio de cribado de mutaciones por técnica *Single Strand Conformation Polymorphism* (SSCP) de los exones 3-12 del gen *PSEN1* y *PSEN2* y exones 16 y 17 del gen *APP* durante la primera fase del programa, y por secuenciación directa de los genes *PSEN1* y *APP* en la segunda fase del programa. Dado que la sensibilidad calculada de la técnica de SSCP para la detección de mutaciones es de un 80% (Hayashi)<sup>11</sup>, de los 7 sujetos con HAD de inicio presenil (HADp) en los que no se había detectado ninguna mutación con SSCP fueron posteriormente estudiados por técnica de secuenciación directa.

En los pacientes con fenotipo de DLFT en los que se realizó el cribado genético se estudiaron por técnica de

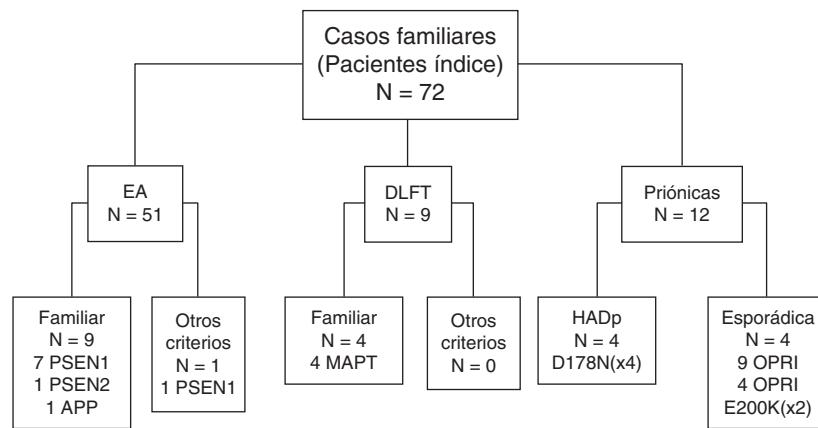


Figura 1 Resumen de los casos índice estudiados.

secuenciación directa los exones 1 y 9-13 del gen *MAPT* y los exones 0-12 y la región intrónica colindante del gen *PGRN*. En el caso de disponer de datos neuropatológicos de algún paciente se estudió el gen *MAPT* sólo en el caso en que se objetivase depósito de proteína tau o para *PGRN* si se objetivaron inclusiones de ubicitina intraneuronales.

En los pacientes con sospecha de enfermedad por priones se realizó el estudio de la región codificante completa de *PRNP* por secuenciación directa.

La patogenicidad de las mutaciones en genes relacionados con la EA no publicadas con anterioridad se estimó en función de los criterios de probabilidad descritos por Guerreiro et al<sup>12</sup>.

El manejo de las historias clínicas se realizó de forma diferenciada para los sujetos sintomáticos y para los sujetos asintomáticos. La documentación referente a sujetos sintomáticos se archiva en el archivo general del hospital. Si bien legalmente cualquier tipo de información contenida en una historia médica es confidencial y tanto el centro como los profesionales implicados han de velar por ello, en el caso de los sujetos asintomáticos se decidió adoptar una medida extra de seguridad, permaneciendo la documentación sobre el consejo genético separada de la historia hospitalaria del paciente y custodiada bajo llave en el despacho del responsable del programa. Por otra parte, la información sobre sujetos asintomáticos en riesgo sólo se refleja en la propia documentación del sujeto, no haciéndose referencia a datos de sujetos asintomáticos en la documentación de otros familiares.

## Resultados

En los 5 años de funcionamiento del programa se identificaron 87 sujetos sintomáticos, pertenecientes a 72 familias diferentes, candidatos a realizar un estudio de cribado genético según los criterios expuestos (fig. 1). De ellos 9 presentaban fenotipo de DLFT, 12 de enfermedad por priones y el resto (51 pacientes) fenotipo de EA.

Se detectaron 13 mutaciones patogénicas diferentes en 22 pacientes índice: 6 en *PSEN1*: E120G<sup>13</sup>, M139T<sup>14</sup> en dos familias diferentes, K239N<sup>15</sup>, P264L<sup>16</sup> en dos familias

diferentes, L286P<sup>17</sup>, L282R<sup>18</sup>, una en *PSEN2* (T430M)<sup>19</sup>, una en *APP* (I716F)<sup>12</sup>, una en *MAPT* (P301L) y 4 en *PRNP* (E200K en dos familias; D178N en 4 familias; una inserción de 9 octapéptidos y otra de 4 octapéptidos)<sup>3</sup>. Cinco de estas mutaciones no habían sido previamente descritas y han sido recientemente publicadas (E120G<sup>13</sup>, K239N<sup>15</sup>, L286P<sup>17</sup> en *PSEN1*, T430M<sup>19</sup> en *PSEN2*, y I716F<sup>12</sup> en *APP*). Todas ellas cumplían criterios de patogenicidad probable o definitiva según criterios de Guerreiro et al<sup>12</sup>.

El tipo de historia familiar, el número de sujetos afectos por familia y los rangos de edades de presentación en cada una de las familias se describen en la tabla 1. Seis de los sujetos sintomáticos estudiados (probандos o casos secundarios) presentaron un inicio de la enfermedad por encima de los 65 años: 4 de ellos con historia familiar HADp (EA, DFT o enfermedad por priones) y 2 de presentación esporádica (enfermedad por priones ligada a la mutación E200K).

Veinte de los 72 pacientes índice estudiados presentaron un claro patrón de HADp, definida como más de tres casos en dos generaciones diferentes de inicio por debajo de los 65 años (cuando en alguna generación sólo exista un miembro se considera HAD 2 casos en 2 generaciones). En 17 de los casos con HADp (85%) se encontró una mutación patogénica. El 24% de los casos en los que se detectó una mutación patogénica se presentaron sin patrón de HAD (un caso de *PSEN1* y 4 casos de *PRNP*).

En 9 de las 51 familias estudiadas con EA se encontraron mutaciones patogénicas: 7 familias (13 sujetos sintomáticos) presentaban mutaciones en el gen de la *PSEN1*, una familia (2 sujetos sintomáticos) presentaban una mutación en el gen de *PSEN2* (T430M)<sup>19</sup> y otra en el gen de *APP* (un sintomático estudiado) (I716F)<sup>12</sup>. El 86% de las familias con mutación detectada presentaban un HADp. En el único caso con fenotipo de EA en que se detectó una mutación patogénica sin historia familiar el estudio de cribado genético se realizó porque el estudio neuropatológico objetivó lesiones que sugerían un origen genético de su enfermedad (predominio de depósito de β-amiloide en placas difusas, algunas de ellas tipo algodonosas).

De las 9 familias estudiadas con DLFT 4 (6 sujetos sintomáticos) presentaban una mutación (P301L) en el gen de *MAPT*. Todos estos casos presentaban un patrón de HADp.

**Tabla 1** Resumen de las características principales de cada una de las familias con mutación detectada

Mutación	Gen	Fenotipo	HADNº afectos	Edad mediana de inicio (rango)	Publicación
E120G	PSEN1	EA	Sí (3)	40? (34-42?)	Ref. 13
M139T-1	PSEN1	EA	Sí (10)	46 (38-51)	Ref. 13
M139T-2	PSEN1	EA	Sí (2)	(47- 50?)	Ref. 13
K239N	PSEN1	EA	Sí (7)	53 (43-71)	Ref. 15
P264L-1	PSEN1	EA	Sí (3)	45 (45-46)	Ref. 16
P264L-2	PSEN1	EA + pe	No (1)	53	Ref. 16
L282R	PSEN1	EA	Sí (8)	50 (?)	Ref. 18
L286P	PSEN1	EA	Sí (7)	40 (35-42)	Ref. 17
T430M	PSEN2	EA	Sí (4)	57 (45-64)	Ref. 19
I716F	APP	EA	Sí (2)	33,5 (31-36)	Ref. 12
P301L-1	MAPT	DFT	Sí (3)	46 (46-48)	Ref. 22
P301L-2	MAPT	DFT	Sí (6)	50 (?)	Ref. 22
P301L-3	MAPT	DFT	Sí (4)	49 (46-57)	Ref. 22
P301L-4	MAPT	DFT	Sí (5)	60 (51-69)	Ref. 22
D178N-1	PRNP	IFL	Sí (6)	50,5 (39-68)	Ref. 3
D178N-2	PRNP	IFL	Sí (4)	49 (40-56)	Ref. 3
D178N-3	PRNP	IFL	Sí (7)	42 (28-48)	Ref. 3
D178N-4	PRNP	IFL	Sí (3)	56,5 (50-63)	Ref. 3
9 OPRI	PRNP	Dem + ataxia	No (1)	27	Ref. 20
4 OPRI	PRNP	ECJ	No (1)	39	Ref. 3
E200K-1	PRNP	ECJ	No (1)	67	Ref. 3
E200K-2	PRNP	ECJ	No (2)	72,5 (60-85)	Ref. 3

pe = paraparesia espástica.

Respecto a los casos con enfermedades por priones, entre los 12 pacientes índice estudiados 2 pacientes presentaban la mutación E200K en el gen *PRNP*, 4 la mutación D178N y 2 una inserción de 9 y 4 repeticiones de octapéptido, respectivamente. Tanto los dos pacientes con la mutación E200K como los pacientes con inserciones de octapéptidos carecían de antecedentes familiares de la enfermedad. En el paciente con una inserción de 9 octapéptidos se pudo demostrar que la mutación había aparecido *de novo* en este sujeto<sup>20</sup>. Por el contrario, todos los pacientes con una mutación D178N causante de insomnio familiar letal presentaban HADp.

Tras la entrega del diagnóstico genético a las familias en las que se encontraron mutaciones determinantes, 54 sujetos asintomáticos procedentes de estas familias acudieron a consejo genético individual. El número de sujetos en riesgo por familia que acudieron al programa fue muy variable entre las diferentes familias (0-10 casos/ familia). De estos 54 sujetos 24 expresaron su deseo de conocer si ellos mismos eran portadores de la mutación. No se detectaron casos de oposición familiar a la decisión individual de realizar el test, si bien en al menos 3 casos de sujetos que finalmente no se realizaron el test sus familiares opinaban que sí deberían realizarlo. Tras la evaluación multidisciplinar preprueba 23 sujetos asintomáticos en riesgo realizaron el estudio presintomático. Nueve (41%) de los sujetos que realizaron el estudio predictivo resultaron portadores de la mutación patogénica. Sólo a un sujeto se le recomendó demorar la realización del estudio tras la evaluación multidisciplinar. Este sujeto se encontraba muy próximo a la edad mediana de presentación de la enfermedad en la familia, y si bien los estudios cognitivos eran todavía normales presentaba ya quejas que sugerían el inicio de la enfermedad, como se pudo comprobar en la evolución. En el seguimiento

posprueba, que oscila entre 2 y 90 meses para los sujetos que resultaron portadores, no se ha registrado ningún evento adverso catastrófico (ingreso hospitalario por motivo psiquiátrico o intento de autolisis) ni cambios radicales de estilo de vida, si bien con frecuencia se refirió un discreto aumento en los niveles de estrés inmediato y transitorio. Todos los sujetos portadores se reafirmaron en su decisión de haber realizado el test genético a pesar de resultar este desfavorable. Los sujetos no portadores se sintieron aliviados al recibir el resultado y no se detectaron en el seguimiento sentimientos de culpa “de superviviente”.

Además de la información sobre el riesgo de transmisión de la enfermedad a la descendencia y las posibilidades existentes en nuestro medio para evitar dicha transmisión que se ofrece a todos los sujetos en riesgo de ser portadores de una mutación patogénica, tres parejas acudieron explícitamente al programa para solicitar asesoramiento prenatal. Dos de estas parejas solicitaron la realización de biopsias coriónicas con fines de consejo prenatal. Ninguna pareja ha optado por el momento por la posibilidad de selección embrionaria preimplantacional o donación de gametos dentro de nuestro programa.

## Discusión

En el presente trabajo describimos la experiencia de un programa específico y pionero de consejo genético dirigido a pacientes y sujetos en riesgo de padecer demencias genéticamente determinadas, el programa PICOGEN. Guías clínicas para el manejo de la EA y otras demencias, como la guía de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas<sup>21</sup>,

recomiendan la realización de estudios de cribado de mutaciones patogénicas en pacientes con demencia familiar en centros especializados que ofreczan de forma simultánea asesoramiento genético para los pacientes y sus familiares. Sin embargo, los dispositivos asistenciales habituales, estructurados en función de las necesidades de atención de las formas más frecuentes esporádicas de inicio tardío<sup>22</sup>, no contempla habitualmente este hecho, dado que sólo una minoría de los sujetos afectos de demencia es candidata a la realización de este tipo de estudios. Por otra parte, existen escasos datos publicados sobre la experiencia clínica de unidades de asesoramiento genético especializadas en el campo de las demencias a través de los cuales consensuar el manejo de sujetos sintomáticos, asintomáticos y consejo prenatal<sup>23</sup>.

La primera observación de nuestro estudio es que la presencia de una historia familiar con HADp es un criterio sensible para detectar en el sujeto una mutación determinante de enfermedad. De este modo, globalmente, en el 80% de los casos con una clara historia de HADp se identificaron mutaciones patogénicas. El resto de criterios de realización de estudio genético, por ejemplo aplicando criterios más laxos de herencia que incluía a los 52 pacientes índice restantes, presentaron un bajo rendimiento de detección de mutaciones patogénicas, sobre todo si se excluían los pacientes con enfermedad por priones. Así, sólo en uno de los 44 (2,2%) pacientes índices restantes estudiados que no presentaban HADp se detectó una mutación patogénica. En este estudio no se ha realizado estudios del gen *APOE* con fines de asesoramiento genético de acuerdo a recomendaciones de guías clínicas<sup>9,21</sup> por lo que no podemos discernir si este factor podría tener un papel en la herencia de casos de EA presenil con antecedentes familiares pero sin patrón de HADp.

Hemos de resaltar, también, que si bien todos los casos de DLFT en los que se detectó una mutación patogénica presentaban HADp, en nuestra serie sólo se encontraron casos con mutaciones en el gen *MAPT*. Este hecho pudiera variar de haberse detectado mutaciones en el gen de *PGRN*, en que según los datos publicados la edad de inicio y la presencia de antecedentes familiares son mucho más variables.

Otro elemento a destacar es la edad de presentación de las diferentes mutaciones y en las diferentes familias. Si bien como decíamos en el párrafo anterior el criterio de HADp era cumplido por la gran mayoría de los pacientes que presentaban una mutación, hemos de destacar que 4 de los pacientes pertenecientes a estas familias con enfermedad de inicio habitualmente presenil presentaban una edad de presentación senil. Así, la edad del sujeto no debiera ser un criterio de exclusión para ser incluidos en programas de asesoramiento genético si presentan historia familiar con HADp. Por otra parte, los sujetos en riesgo son informados sobre la incapacidad actual de predecir con exactitud la edad de inicio de la enfermedad en aquellos sujetos portadores de la mutación y la existencia de diferentes rangos de edad de presentación en diferentes familias.

Por otra parte, 3 familias con HADp no presentaban mutaciones en los genes estudiados, 2 de las cuales presentaban un fenotipo de EA y una de DLFT. Este dato puede explicarse en parte por el hecho de que en 2 de 7 probandos en que el estudio genético se realizó por SSCP-sensibilidad calculada

del 80%<sup>11</sup> y no se complementó el estudio con una secuenciación directa dado que no se disponía de muestra. Por otra parte no se realizaron estudios de duplicaciones de *APP* o de otros genes menos frecuentemente implicados en la DLFT (*VCP*, *CHMP2B*, *TDP43*)<sup>16</sup> en estos sujetos por no encontrarse la técnica disponible en el momento actual en nuestro centro. Sin embargo, este dato es similar al de otras series de casos en los que, a pesar de estudios completos, hasta en un 11% de los casos de EA con HADp<sup>24</sup> y en el 37% de los casos de DLFT<sup>25</sup> no es posible detectar ninguna causa genética conocida, sugiriendo que podrían existir mutaciones o alteración de dosis génica en otros genes implicados en estas demencias genéticas que están por descubrir. En cualquier caso, este hecho es importante a tener en cuenta a la hora de interpretar un resultado negativo de un estudio genético, pues la normalidad de los estudios genéticos practicados no descarta que un caso tenga un origen genético.

Otra observación, también acorde con lo publicado en otras series de sujetos en riesgo de demencia genética o enfermedad de Huntington, es que sólo una minoría de sujetos asintomáticos en riesgo realizan el estudio presintomático<sup>26-28</sup>. En nuestra serie, un 41% de los sujetos que acudieron a asesoramiento genético se realizaron finalmente el test predictivo. En este estudio, a diferencia de otros estudios publicados, hemos realizado el cálculo de sujetos no en función del número de sujetos en riesgo calculado<sup>28</sup> o informados a través de una carta<sup>27</sup>, sino en relación con el número de sujetos que acudieron a recibir asesoramiento genético directo. Es evidente que cuando comparamos porcentajes el número de sujetos en riesgo es mucho mayor que el número de sujetos que acudieron al programa, y por tanto el porcentaje final de pruebas realizadas es menor. Preferimos, no obstante, utilizar para el cálculo este grupo de sujetos dado que, por nuestra experiencia, sabemos que no siempre la información sobre riesgo genético llega correctamente a todos los sujetos cuando son informados a través de familiares, bien por afán de sobreprotección por parte de algunos familiares, bien por mala interpretación de la información, falta de contacto familiar, etc. Por otra parte, a diferencia de la experiencia de Riedijk et al<sup>28</sup>, no detectamos oposición familiar para la práctica del test predictivo en ninguno de los casos.

Finalmente, en nuestra serie en todos los sujetos menos en uno (95%) el estudio fue considerado seguro para el sujeto en la evaluación multidisciplinar preprueba. No se detectó ningún caso de reacción catastrófica<sup>29</sup> tras el diagnóstico genético.

En un estudio previo se describieron con detalle las motivaciones y reacciones psicológicas de los primeros 9 sujetos asintomáticos que realizaron el estudio predictivo dentro del programa PICOGEN<sup>10</sup>. El seguimiento a mayor plazo de los sujetos incluidos en aquel trabajo y del resto de sujetos apoya el hecho de que, dentro de estrictos protocolos de consejo genético, el estudio predictivo puede considerarse seguro y es además percibido como beneficioso por los sujetos en riesgo.

En resumen, la experiencia del programa PICOGEN sugiere que la HADp es un criterio sensible para la detección de mutaciones patogénicas en EA y DLFT, pero no en enfermedades priónicas si bien en un 20% de los casos HADp no se pudo identificar una causa genética de la enfermedad. Aun-

que el estudio predictivo resulta seguro en un contexto de evaluación multidisciplinar, menos de la mitad de los sujetos en riesgo que acudieron a recibir asesoramiento genético decidieron realizar el estudio presintomático.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el proyecto FIS080036. El Dr J Fortea es receptor de un Ajut a la Reserca Josep Font 2008 del Hospital Clínic. La Fundació Viure i Convivre de Caixa Catalunya y Editorial Planeta financiaron el proyecto PICOGEN en su primera fase. Los responsables del programa PICOGEN expresan su agradecimiento a todos los neurólogos que han remitido pacientes al programa.

## Bibliografía

1. Lladó A, Gaig C, Molinuevo JL. Genética de las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes. *Med Clin.* 2006;126(17):662–70.
2. Lleó A, Blesa R, Queralt R, Ezquerra 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(11):1759–63.
3. Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, et al. Genetic prion disease: the EUROCDJ experience. *Hum Genet.* 2005;118(2):166–74.
4. Collins SJ, Lawson VA, Masters CL. Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet.* 2004;363(9402):51–61.
5. Zarzanz JJ, Digon A, Atarés B, Arteagoitia JM, Carrera N, Fernández Manchola I, et al. Familial prion diseases in the Basque Country (Spain). *Neuroepidemiology.* 2005;24(1–2):103–9.
6. Sánchez-Valle R, Nos C, Yagüe J, Graus F, Domínguez A, Saiz A, Catalan Collaborative Study Group for CJD. Clinical and genetic features of human prion diseases in Catalonia: 1993–2002. *Eur J Neurol.* 2004;11(10):649–55.
7. Wiggins S, Whyte P, Huggins M, Adam S, Theilmann J, Bloch M, et al. The psychological consequences of predictive testing for Huntington's disease. Canadian Collaborative Study of Predictive Testing. *N Engl J Med.* 1992;327(20):1401–5.
8. Shepherd C, McCann H, Halliday GM. Variations in the neuropathology of familial Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2009;118(1):37–52.
9. Liddell MB, Lovestone S, Owen MJ. Genetic risk of Alzheimer's disease: advising relatives. *Br J Psychiatry.* 2001;178:7–11.
10. 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(4):233–8.
11. Hayashi K, Yandell DW. How sensitive is PCR-SSCP? *Hum Mutat.* 1993;2(5):338–46.
12. Guerreiro RJ, Baquero M, Blesa R, Boada M, Brás JM, Bullido MJ, et al. Genetic screening of Alzheimer's disease genes in Iberian and African samples yields novel mutations in presenilins and APP. *Neurobiol Aging.* 2010;31(5):725–31.
13. Lladó A, Sánchez-Valle R, Rey MJ, Mercadal P, Almenar C, López-Villegas D, et al. New mutation in the PSEN1 (E120G) gene associated with early onset Alzheimer's disease. *Neurologia.* 2010;25(1):13–6.
14. Queralt R, Ezquerra 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(3):239–41.
15. Lladó A, Fortea J, Ojea T, Bosch B, Sanz P, Valls-Solé J, et al. A novel PSEN1 mutation (K239N) associated with Alzheimer's disease with wide range age of onset and slow progression. *Eur J Neurol.* 2010;17(7):994–6.
16. Alzheimer disease and frontotemporal dementia mutation database. Disponible en: <http://www.molgen.ua.ac.be/>. (consultado el 2 de diciembre de 2009).
17. Sánchez-Valle R, Lladó A, Ezquerra M, Rey MJ, Rami L, Molinuevo JL. A novel mutation in the PSEN1 gene (L286P) associated with familial early-onset dementia of Alzheimer type and lobar haematomas. *Eur J Neurol.* 2007;14(12):1409–12.
18. Aldudo J, Bullido MJ, Arbizu T, Oliva R, Valdavieso F. Identification of a novel mutation (Leu282Arg) of the human presenilin 1 gene in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 1998;240(3):174–6.
19. Ezquerra M, Lleó A, Castellví M, Queralt R, Santacruz P, Pastor P, et al. A novel mutation in the PSEN2 gene (T430M) associated with variable expression in a family with early-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003;60(8):1149–51.
20. Sánchez-Valle R, Aróstegui JI, Yagüe J, Rami L, Lladó A, Molinuevo JL. First demonstrated de novo insertion in the prion protein gene in a young patient with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(7):845–6.
21. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. EFNS. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol.* 2007;14(1):e1–26.
22. Rice DP, Fillit HM, Max W, Knopman DS, Lloyd JR, Duttagupta S, et al. Prevalence, costs, and treatment of Alzheimer's disease and related dementia: a managed care perspective. *Am J Manag Care.* 2001;7(8):809–18.
23. Kowalska A. [Genetic counseling and testing for families with Alzheimer's disease]. *Neurol Neurochir Pol.* 2004;38(6):495–501.
24. Raux G, Guyant-Maréchal 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(10):793–5.
25. Seelaar H, Kamphorst W, Rosso SM, Azmani A, Masdjedi R, de Koning I, et al. Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology.* 2008;71(16):1220–6.
26. Laccone F, Engel U, Holinski-Feder E, Weigell-Weber M, Marcinek K, Nolte D, et al. DNA analysis of Huntington's disease: five years of experience in Germany, Austria, and Switzerland. *Neurology.* 1999;53(4):801–6.
27. Steinbart EJ, Smith CO, Poorkaj P, Bird TD. Impact of DNA testing for early-onset familial Alzheimer disease and frontotemporal dementia. *Arch Neurol.* 2001;58(11):1828–31.
28. Riedijk SR, Niermeijer MF, Dooijes D, Tibben A. A Decade of Genetic Counseling in Frontotemporal Dementia Affected Families: Few Counseling Requests and much Familial Opposition to Testing. *J Genet Couns.* 2009;18(4):350–6.
29. Almqvist EW, Bloch M, Brinkman R, Craufurd D, Hayden MR, on behalf of an international Huntington disease collaborative group. A Worldwide Assessment of the Frequency of Suicide, Suicide Attempts, or Psychiatric Hospitalization after Predictive Testing for Huntington Disease. *Am J Hum Genet.* 1999;64:1293–304.