Capítulo 7
Marcadores diagnósticos en la enfermedad de Alzheimer

J. L. Molinuevo
A. Lleó
R. Blesa

Introducción

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia que afecta a ancianos de países occidentales. La prevalencia de la enfermedad de Alzheimer aumentará en las próximas décadas asociada al envejecimiento de la población. El diagnóstico precoz de estos pacientes es importante para el desarrollo y aplicación de estrategias terapéuticas destinadas a retrasar la evolución de la enfermedad y a su prevención [1], para organizar el futuro personal y para interpretar la sintomatología que aparece a lo largo de la enfermedad. El reconocimiento de los síntomas iniciales representa un enorme reto, ya que la introspección del paciente puede estar inicialmente alterada y los familiares pueden atribuir los síntomas al envejecimiento. Existe, por tanto, en la actualidad una creciente necesidad de encontrar marcadores de la enfermedad de Alzheimer que faciliten un diagnóstico sencillo y precoz.

Durante la última década se han realizado estudios neuropsicológicos con la finalidad de reconocer los síntomas iniciales que preceden al diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer. Tres estudios longitudinales en personas presintomáticas sin antecedentes familiares [2-4] y uno en individuos de familias afectas de enfermedad de Alzheimer autosómica dominante [5] han sugerido que los test de memoria episódica verbal permiten discriminar entre el envejecimiento fisiológico y las fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer [2-5]. Estos déficit neuropsicológios iniciales aparecen incluso varios años antes de que se cumplan los criterios clínicos establecidos para la enfermedad de Alzheimer [3].

La necesidad de un diagnóstico precoz, junto a la subjetividad de la exploración neuropsicológica, han contribuido a intensificar la búsqueda de marcadores que permitan realizar un diagnóstico sensible, específico y objetivo. En este capítulo revisaremos los marcadores tanto biológicos como anatómicos que pueden contribuir al diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer.

Marcadores biológicos

Marcadores genéticos

Aunque la mayoría de casos de enfermedad de Alzheimer son esporádicos, un 30% de pacientes tienen una historia familiar positiva (al menos un familiar de primer grado afecto), y en menos de un 10% de los pacientes la enfermedad se presenta precozmente con un patrón de herencia mendeliano autosómico dominante [6]. En estas familias se han implicado tres genes: el gen de la proteína precursora de amiloide (*APP*) en el cromosoma 21, el gen de la presenilina 1 (*PSEN1*) en el cromosoma 14 y el gen de la *PSEN2* en el cromosoma 1. A pesar que no existen estudios epidemiológicos que evalúen la contribución de estos genes, parece que mutaciones en estos tres genes explicarían la enfermedad en la mitad de las familias con patrón autosómico dominante [6]. En la otra mitad probablemente nuevas mutaciones en estos genes o en nuevos genes todavía por descubrir explicarían la enfermedad. Sin embargo, en la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío la enfermedad no segrega con un patrón autosómico dominante, sino que lo hace con un patrón menos claro, sugiriendo que en su patogenia intervienen un complejo entramado de factores genéticos y ambientales [7]. En la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío también se han implicado varios factores genéticos, siendo el más consistente el gen de la apolipoproteína E (APOE) en el cromosoma 19.

A la vista de estos resultados es útil diferenciar los factores genéticos que intervienen en la enfermedad de Alzheimer en genes de susceptibilidad, es decir aquellos que actúan como factores de riesgo, y en genes *determinísticos,* aquellos que cuando se alteran llevan casi en el 100% de casos a producir la enfermedad (tabla 1).

Tabla 1 Resumen de los genes implicados en la enfermedad de Alzheimer

Genes de susceptibilidad	Genes *determinísticos*
Apolipoproteína E (APOE) – Proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas (LRP) – α_2-macroglobulina (A2M) – α-antiquimiotripsina (ACT) – Óxido nítrico sintetasa 3 (NOS3) – Transferrina (TF) – Interleucina-1 A – Interleucina-1 B – Lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) – Promotor del APOE – Cistatina C **Polimorfismo intrónico de PS1** – HLA-A2 – Bleomicina hidrolasa – Butirilcolinesterasa K (BchE) – Enzima conversor de angiotensinógeno (ACE) – Catepsina D – Factor de necrosis tumoral alfa	Proteína precursora de amiloide (APP) Presenilina 1 (PSEN1) Presenilina 2 (PSEN2)

Factores genéticos de riesgo: APOE

La APOE es una proteína polimórfica asociada a las lipoproteínas plasmáticas que está presente en las placas seniles y en las neuritas distróficas de los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La APOE, además de intervenir en la movilización y redistribución de colesterol, tiene una función especialmente relevante en el tejido nervioso. La APOE participa en la reparación, crecimiento y mantenimiento de la mielina y las membranas neuronales durante el desarrollo o tras una lesión nerviosa [8]. Por ejemplo, en el sistema nervioso periférico la síntesis de APOE aumenta 250-300 veces en las tres semanas próximas a lesión del nervio ciático.

El gen de la APOE tiene su locus en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.2) y posee tres alelos designados ε2, ε3 y ε4, respectivamente, derivados de dos polimorfismos situados en las posiciones 112 y 158 del gen. Como cada persona tiene dos alelos del gen, pueden observarse una combinación de seis genotipos distintos: ε2/ε2, ε2/ε3, ε3/ε3, ε2/ε4, ε3/ε4 y ε4/ε4. El alelo ε3 y el genotipo ε3/ε3 son los más frecuentes en la población, con una frecuencia aproximada del 80%. El alelo ε4 se presenta en el 15% de la población europea, y el ε2 es el más infrecuente.

Numerosos estudios han demostrado que el alelo ε4 del *APOE* se encuentra sobrerrepresentado en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, comparado con controles de la misma edad, mientras que el alelo ε2 se encuentra infrarrepresentado en la enfermedad de Alzheimer. Inicialmente este hecho se observó en casos de enfermedad de Alzheimer tardía familiar [9], pero poco después se demostró también en casos de enfermedad de Alzheimer esporádico [10]. Este hecho sugirió que el *APOE*-ε4 constituía un factor de riesgo para padecer enfermedad de Alzheimer y que el alelo ε2 era un factor protector. Desde entonces este hecho se ha replicado en un gran número de estudios. Como grupo los individuos que poseen el alelo ε4 pueden considerarse con un riesgo mayor de padecer enfermedad de Alzheimer respecto a los que no lo poseen. Además, se ha observado un efecto de dosis de forma que la presencia de un alelo ε4 se asocia con un riesgo moderado (*odds ratio* de 2,2 a 4,4) y la presencia de dos copias se asocia con un riesgo elevado (*odds ratio* de 5,1 a 17,9). De todos modos, algunos portadores del *APOE* ε4 sobreviven hasta edades avanzadas sin padecer trastorno cognitivo. La presencia de *APOE* ε4 también afecta a la edad de inicio de la enfermedad, de forma que los portadores del alelo ε4/ε4 tienen una edad de inicio más precoz y los portadores de ε2/ε2 y ε3/ε2 la más tardía [10, 11].

Además, el APOE-ε4 constituye un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer en diversos grupos étnicos estudiados, como caucásicos, japoneses, hispanos y afroamericanos, así como en ambos sexos [12].

El genotipo *APOE* se ha propuesto como test adyuvante para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Debido a que el alelo ε4 se encuentra normalmente en la población general, su uso como único instrumento para el diagnóstico no tiene utilidad. Sin embargo, los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen más probabilidad de poseer un alelo ε4 que los sujetos con otras formas de demencia. A pesar que la utilización del genotipo *APOE* puede aumentar la especificidad del diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer [13], su papel en la práctica diaria todavía está por esclarecer y de momento constituye un instrumento de investigación.

Genes determinísticos

Una proporción de casos de enfermedad de Alzheimer, entre el 1% y el 10%, tiene una presentación familiar y un inicio generalmente antes de los 60 años. En estas familias la enfermedad se transmite con una herencia mendeliana, con un patrón autosómico dominante. Hasta ahora mutaciones en tres genes, el gen de la *APP*, el gen de la *PSEN1* y el gen de la *PSEN2*, se han implicado como causales en estas familias. En la actualidad se han descrito gran número de mutaciones en estos genes y cada uno de ellos posee ciertas particularidades clínicas (tabla 2). Se han definido 12 mutaciones asociadas a enfermedad de Alzheimer en el gen de la APP, cromosoma 21q21.2, las cuales representan tan sólo un 5% de los casos familiares [14]. El gen de la presenilina 1, localizado en el cromosoma 14q24.3, es responsable del 50% de los casos familiares con patrón autosómico dominante al haberse identificado 103 mutaciones patógenas [14]. Recientemente se han descubierto mutaciones en el gen de la presenilina 2 [15], si bien en la actualidad suponen un 1-3% de las mutaciones descritas.

Tabla 2 Genes implicados en la enfermedad de Alzheimer familiar con patrón autosómico dominante

Gen	Locus	Edad de inicio*	Proporción	Mutaciones**
APP	21q21.2	48,9 ± 6	5%	12
PS1	14q24.3	44,1 ± 7	50%	103
PS2	1q31-q42	58,6 ± 7	1-3%	6

* Lippa y cols. ** Fuente: www.uia.ac.be/ADMutations/ (fecha: 29/9/2001).

La utilidad en el proceso diagnóstico de estas mutaciones está por determinar, así como el consejo genético y el diagnóstico predictivo a ofrecer a los familiares asintomáticos. En este sentido, recientemente ha comenzado a realizarse en el Hospital Clínic de Barcelona un programa pionero de información y consejo genético en la enfermedad de Alzheimer familiar (PICOGEN), que permitirá definir y estandarizar los aspectos neurológicos, genéticos, psicológicos y éticos que deben considerarse para realizar el diagnóstico predictivo y el consejo genético de estas familias.

Marcadores plasmáticos de la enfermedad de Alzheimer

Determinaciones plasmáticas de amiloide beta 40 y 42 (AB40-AB42)

La utilidad de la determinación plasmática de amiloide beta 40 y 42 (AB40-AB42) no se halla bien definida, ya que algunos estudios que medían los niveles plasmáticos de estas proteínas en pacientes y controles presentaron resultados contradictorios [16-18]. Resultados iniciales [16] mostraron que los niveles de AB40 y AB42 eran entre dos y tres veces superiores en pacientes con enfermedad de Alzheimer familiar secundaria a mutación en el gen de la proteína precursora de amiloide o de las presenilinas frente a pacientes con enfermedad de Alzheimer esporádica y controles. Otro estudio contemporáneo tampoco demostró diferencias significativas en los niveles de AB40 y 42 entre pacientes y controles [17]. Por el contrario, los resultados de un reciente estudio,

a diferencia de los estudios previos, indicaron que los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentaban niveles superiores de AB40, si bien, dado el gran solapamiento entre los niveles de ambos grupos, su determinación no era útil como herramienta diagnóstica en la enfermedad de Alzheimer esporádica [18]. En este mismo estudio tampoco encontraron discrepancias con los estudios previos en la medición de niveles de AB-42, que eran similares entre pacientes y controles. La variabilidad de estos resultados puede ser consecuencia de la diferente metodología empleada para determinar los niveles proteicos o secundarios a diferencias biológicas entre pacientes pertenecientes a diversas poblaciones, lo cual implicaría que no nos hallamos ante un marcador universal de la enfermedad de Alzheimer.

Determinaciones plasmáticas de melanotransferrina (p97)

La patogenia de la enfermedad de Alzheimer se ha relacionado con alteraciones del metabolismo del hierro y de sus proteínas. Estudios bioquímicos realizados en cerebros de pacientes afectos de enfermedad de Alzheimer mostraron que la proteína transportadora de hierro melanotransferrina, también denominada p97, presentaba una localización diferente a las de la transferrina y se detectaba en la microglía activa de las placas seniles [19]. Ello sugirió que la p97 podría realizar la recaptación de hierro a través de una vía independiente de la transferrina y tener un papel en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer [19]. Posteriores estudios de hibridación *in situ* en tejidos de pacientes con enfermedad de Alzheimer confirmaron que la expresión de ARN mensajero se detectaba en células microgliales reactivas localizadas en la sustancia gris específicamente afecta por placas seniles. Estos resultados apoyaron la hipótesis que el origen de la p97 en la microglía asociada a las placas seniles, comportándose, por tanto, como un marcador celular de la enfermedad de Alzheimer [20].

Asimismo, estudios clínicos revelaron que la concentración de la proteína p97 era superior en el plasma de pacientes afectos de enfermedad de Alzheimer frente a controles sanos [21, 22], permitiendo a su vez discriminar la enfermedad de Alzheimer de otros tipos de demencia [22]. Esta elevación de los niveles de p97, incluso tres o cuatro veces superior, era significativa incluso en pacientes con enfermedad de Alzheimer inicial (CDR 0,5-1). Los autores de estos trabajos concluyen que la determinación de p97 sanguínea es un marcador bioquímico con el potencial de identificar la enfermedad de Alzheimer incluso en sus fases tempranas, y posiblemente útil para monitorizar el inicio y la progresión de la enfermedad. No obstante, estos estudios preliminares deben ser corroborados por grupos independientes para confirmar la utilidad de la proteína p97 como marcador diagnóstico.

Marcadores determinados en líquido cefalorraquídeo (LCR)

El marcador biológico que inicialmente mostró mejores resultados en LCR es la determinación de tau fosforilada. Varios estudios demostraron que los niveles de tau varían a lo largo de la enfermedad, aumentando al inicio para después disminuir, y que además permiten discriminar entre pacientes con enfermedad de Alzheimer y controles sanos [23]. No obstante, los niveles

de tau pueden ser normales en un porcentaje de pacientes que cumplen criterios clínicos de enfermedad de Alzheimer y pueden aparecer elevados en otras enfermedades neurodegenerativas, como las demencias frontales y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Otras proteínas, como aquellas derivadas de la APP y de la APOE, también se han determinado en LCR, si bien no mostraron una correlación tan buena con la presencia de enfermedad como la tau [24]. La determinación absoluta de amiloide beta se mostró elevada en pacientes con enfermedad de inicio [24], mientras que los niveles de AB42 eran menores en pacientes con enfermedad de Alzheimer frente a controles [25]. No obstante, dado el gran solapamiento de los niveles entre ambos grupos, la utilidad diagnóstica de la determinación de AB42 es limitada. Pese a la divergencia de diversos estudios, el consenso aceptado es que los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan niveles reducidos de AB42, tanto cuando se determina como medida absoluta como cuando se expresa en forma de porcentaje de la cantidad total de AB amiloide presente en el LCR [25, 26].

Recientemente para aumentar la precisión diagnóstica de los pacientes afectos de enfermedad de Alzheimer se han realizado determinaciones combinadas en LCR de tau y beta-amiloide 42 [27-29]. La sensibilidad de ambos marcadores juntos fue del 94% en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable, 88% en el de enfermedad de Alzheimer posible y del 75% en el diagnóstico de mínimo deterioro cognitivo [29]. La especificidad para descartar trastornos psiquiátricos fue del 100% y del 89% para identificar pacientes no afectos de demencia [29].

Por tanto, la determinación conjunta de ambas proteínas en el LCR presenta una especificidad y sensibilidad superiores a la de cualquiera de ellos utilizados por separado. Aunque estos estudios son alentadores, lamentablemente la principal limitación de estos marcadores reside en que deben ser determinados en LCR, lo cual implica la realización de una punción lumbar, por lo que su uso en la práctica habitual se halla restringido.

Marcadores anatómicos: neuroimagen

Las técnicas de neuroimagen han supuesto un avance importante en el manejo de los pacientes con demencia, habiéndose incorporado actualmente al proceso diagnóstico. En el pasado la función principal de estos procedimientos en la práctica clínica era descartar causas reversibles o tratables, como la hidrocefalia normotensiva, hematoma subdural, infartos o tumores cerebrales [30]. Sin embargo, las nuevas técnicas permiten, además, identificar los cambios cerebrales morfológicos y funcionales que se asocian al proceso degenerativo, incluso en fases precoces. Por otro lado, los avances en genética y patología molecular están produciendo un cambio significativo en el conocimiento de las enfermedades degenerativas, modificando la clasificación clásica de las demencias.

En el presente apartado describiremos las características generales de cada técnica y los hallazgos de neuroimagen característicos de la enfermedad de Alzheimer, así como la utilidad de las mismas como marcadores precoces de la enfermedad.

Técnicas de neuroimagen

Las técnicas de neuroimagen pueden dividirse en técnicas estructurales, como la tomografía computerizada (TC) y resonancia magnética (RM), y técnicas funcionales, como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET) y RM funcional.

El TC craneal es una técnica que mide los coeficientes de atenuación de rayos X de las diferentes estructuras intracraneales y reconstruye la imagen a partir de esos datos. Sus ventajas principales son su bajo coste, la rapidez de la técnica, disponibilidad y buena visualización del calcio y la grasa. Sin embargo, la visualización del lóbulo temporal y la fosa posterior es limitada.

La RM encefálica se basa en la utilización de un potente campo magnético que provoca la alineación de los protones de los tejidos sometidos al mismo. Posteriormente se introduce un pulso de radiofrecuencia que provoca la resonancia de los protones y el cambio en el eje de alineamiento. Al cesar el pulso los protones se vuelven a alinear con el campo magnético, liberando la energía absorbida. Esta energía es detectada y utilizada para reconstruir la imagen. Las principales ventajas son que permite la visualización del lóbulo temporal, fosa posterior y unión cervicomedular con mayor resolución que la TC.

El SPECT utiliza isótopos radiactivos que se distribuyen en el cerebro de acuerdo con el flujo sanguíneo cerebral (FSC). La reconstrucción de la imagen se realiza a partir de los fotones emitidos por el radioisótopo, introducido mediante un trazador en el organismo por inyección o por inhalación. Los más utilizados en el estudio de la demencia son la 123N-isopropil-p-yodoanfetamina (^{123}I IMP), el 99Tc-hexametilpropileneamina-oxima (^{99m}Tc-HMPAO) y xenón133. La distribución del trazador es un fiel reflejo del estado del FSC en el momento de la inyección, obteniéndose una imagen «congelada» del FSC en ese momento, aunque la imagen se obtenga minutos u horas después [2]. El SPECT se ha utilizado para el estudio de la perfusión cerebral, el volumen sanguíneo y la distribución de receptores cerebrales.

Finalmente, el PET consiste en la introducción de radioisótopos emisores de positrones, creados en un ciclotrón o en un acelerador lineal, incorporándolos en sustancias biológicamente activas. El tomógrafo registra estas señales y produce imágenes que representan la distribución de los compuestos radiomarcados. Permite medir el FSC, consumo cerebral de oxígeno y glucosa. A pesar que se han desarrollado más de 500 compuestos marcados con estos isótopos, los más utilizados para el estudio del sistema nervioso son fluorine-18 unida a fluoro-2-deoxi-D-glucosa (^{18}FDG) para la medida del consumo de glucosa cerebral y el agua marcada con oxígeno-15 (O^{15}). Las principales desventajas son su elevado coste y su complejidad técnica [31].

Aplicación de las técnicas de neuroimagen en la enfermedad de Alzheimer

Los cambios histopatológicos de la Enfermedad de Alzheimer se inician en estructuras límbicas, especialmente el hipocampo y córtex entorrinal. A nivel molecular la hipótesis más aceptada es la de la cascada amiloide, en la que la producción excesiva de sustancia amiloide lleva a

depósitos extracelulares tóxicos para las células que lleva a la muerte neuronal [32]. Esta pérdida neuronal macroscópicamente se manifiesta como atrofia, siendo ésta detectada y cuantificada por el TC y la RM, mientras que el SPECT y el PET permiten detectar cambios metabólicos.

TC craneal

En los años ochenta se observó que los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentaban en la TC craneal una atrofia del hipocampo con una dilatación de la fisura hipocampal, respecto a sujetos controles [33]. No obstante esta alteración, se observó también en el 22% de sujetos controles [33]. Estudios posteriores con demostración histopatológica [34, 35] han confirmado este hecho, pero su especificidad se desconoce.

RM encefálica

La mayor resolución de la RM respecto a la TC y la posibilidad de realizar cortes coronales que permiten estudiar con mayor precisión el lóbulo temporal y especialmente el hipocampo [36] ha impulsado el desarrollo y aplicación de técnicas cuantitativas en la enfermedad de Alzheimer. En estudios iniciales [37] se observó, cuantificando el volumen mediante RM, que los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentaban una reducción del 48% en el hipocampo y 37% en la circunvolución hipocampal. Esta reducción se correlaciona con el deterioro cognitivo, medido mediante el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) [37, 38]. En estos pacientes el hipocampo pierde su forma oval, con un consiguiente aumento del tamaño ventricular. Otros estudios con un número mayor de pacientes [39, 40] también muestran que el volumen del hipocampo y lóbulo temporal es significativamente menor en pacientes con enfermedad de Alzheimer comparado con sujetos controles. La variable utilizada en estos estudios suele ser el índice entre volumen del hipocampo o lóbulo temporal respecto al volumen intracraneal total. A pesar que la medición del hipocampo es de mayor utilidad que el lóbulo temporal en separar los pacientes con enfermedad de Alzheimer y controles, existe un solapamiento entre ambos grupos [38, 39]. Otro estudio [40] muestra que las regiones más útiles para diferenciar entre enfermedad de Alzheimer y controles son el córtex entorrinal y el neocórtex temporal. La sensibilidad es del 58% y 80%, respectivamente, y la especificidad es del 96% y 82% para estas regiones. Sin embargo, también existe un cierto grado de solapamiento entre pacientes con enfermedad de Alzheimer y controles, por lo que la presencia de atrofia hace más probable la enfermedad de Alzheimer, pero su ausencia no excluye el diagnóstico. Además, la medición del córtex entorrinal mediante RM se correlaciona con la atrofia encontrada a nivel histopatológico en las necropsias de los pacientes con enfermedad de Alzheimer [40].

La RM también puede detectar la atrofia del hipocampo en pacientes con enfermedad de Alzheimer inicial e incluso pacientes presintomáticos con enfermedad de Alzheimer familiar [41-43]. En estas familias se observa que los pacientes que posteriormente desarrollan enfermedad de Alzheimer presentan ya desde el inicio una atrofia del hipocampo y que posteriormente el volumen sigue reduciéndose un 5-10% por año [42]. Varios estudios recientes [44, 45] analizan el

papel de la RM estructural para seleccionar a aquellos pacientes con mínimo deterioro cognitivo que van a evolucionar a enfermedad de Alzheimer. Para ello realizan mediciones de las áreas que histopatológicamente se afectan primero (córtex entorrinal, surco temporal superior y cinculado anterior) en pacientes con defectos de memoria que no cumplen criterios de demencia. Tras tres años de seguimiento observan que las mediciones de estas regiones pueden discriminar entre aquellos que evolucionan a enfermedad de Alzheimer de los sujetos normales, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 90%. En estos casos la RM se comporta como un marcador precoz de enfermedad de Alzheimer al detectar cambios anatómicos en pacientes asintomáticos.

Las técnicas de espectroscopia por RM también se han aplicado al estudio de las demencias. Shonk y cols. [47] analizaron la sustancia gris occipital de 114 pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras demencias, mediante espectroscopia por RM basada en el hidrógeno. Los resultados fueron una reducción de N-acetilaspartato (NAA), el principal marcador neuronal, y un aumento de mioinositol (MI) en la región explorada. La sensibilidad para diferenciar los pacientes con enfermedad de Alzheimer y controles normales fue del 83%, con una especificidad del 95%. Sin embargo, la sensibilidad para diferenciar la enfermedad de Alzheimer de otras demencias fue del 82%, con una especificidad del 64% [47]. Otros estudios con un número menor de pacientes [48] han confirmado el aumento de MI en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, con una ratio MI/(creatina/fosfocreatina) significativamente superior respecto a los pacientes con demencia vascular.

SPECT cerebral

Los estudios mediante SPECT en la enfermedad de Alzheimer han mostrado una reducción del FSC, predominantemente en las regiones temporales y parietales, las zonas más afectadas a nivel histopatológico [49, 50]. Sin embargo, un 15-20% de los pacientes también muestran hipoperfusión frontal [31]. La reducción de FSC se observó en el 97% de casos de enfermedad de Alzheimer y el 11% de controles, siendo más marcada en el grupo con enfermedad de Alzheimer más grave (MMSE < 20). La reducción de FSC se correlaciona con los déficit neuropsicológicos y con la gravedad de la demencia [50]. Por ejemplo, el déficit de memoria con reducción de flujo a nivel temporal izquierdo y las praxis y subescalas perceptivas con la región parietal derecha [49, 51]. En un estudio [52] el FSC en la región temporal izquierda predecía el deterioro en el lenguaje y la supervivencia en pacientes con enfermedad de Alzheimer inicial. Las regiones occipitales, que han sido utilizadas en muchos casos como referencia de normalidad, pueden mostrar una reducción del FSC, como han mostrado algunos estudios [46, 51], por lo que muchos autores desaconsejan tomarlas como referencia. En estudios con confirmación histopatológica [53] se ha observado que la sensibilidad y especificidad del SPECT en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer es de 86% y 73%, respectivamente. En este estudio los casos falsos positivos correspondieron a atrofia multisistémica y demencia frontotemporal (DFT). Los estudios que analizan conjuntamente la presencia de reducción de FSC en la región temporoparietal mediante SPECT y atrofia del hipocampo mediante TC muestran que ocurre en el 86% de casos de enfermedad de Alzheimer [54]. Este estudio muestra que la atrofia hipocampal en la mayoría de casos es asimétri-

ca, y se acompaña de una mayor reducción del FSC en la región temporoparietal ipsilateral. Los falsos positivos resultan de enfermedades que producen una disminución del FSC en la región temporoparietal, como depresión, hidrocefalia normotensiva, encefalopatía hepática, SIDA, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, anoxia cerebral, hipoglicemia y encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios *stroke-like* (MELAS) [53]. El SPECT ha mostrado su utilidad para diferenciar la enfermedad de Alzheimer de la demencia vascular y de la DFT, mientras que es menos útil para diferenciar enfermedad de Alzheimer y DCL o entre demencia vascular y DFT [55]. El SPECT también se ha utilizado para el estudio de la reserva cognitiva en la enfermedad de Alzheimer [56] y para el estudio de pacientes con deterioro cognitivo leve [57]. En este último grupo de pacientes los datos de SPECT podían predecir en más del 80% aquellos pacientes con enfermedad de Alzheimer (conversores). Las zonas más útiles para diferenciar a estos pacientes de controles sanos eran el hipocampo, cingulado posterior, tálamo anterior y cingulado anterior. Sin embargo, las diferencias en perfusión temporoparietal eran más útiles para diferenciar los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada y los conversores. Este hecho refleja probablemente que la hipoperfusión temporoparietal se presenta en la enfermedad de Alzheimer en estadios medios o moderados.

PET

Frackowiak y cols. [58] fueron los primeros en aplicar el PET en 22 pacientes con demencia utilizando como isótopo O^{15}, mostrando que en la enfermedad de Alzheimer existía una disminución del consumo de oxígeno en las regiones temporoparietales, afectándose los lóbulos frontales en casos avanzados. Desde entonces varios estudios han mostrado una reducción del consumo de glucosa y oxígeno en el córtex temporal, parietal y frontal lateral [59-61] en pacientes con enfermedad de Alzheimer. El hipometabolismo suele ser asimétrico [61-63], se correlaciona con la gravedad del déficit cognitivo [59-61] y con la duración de la enfermedad [60], y puede detectarse en fases precoces [63]. En un estudio se ha observado que la asimetría del defecto metabólico es mayor en pacientes con enfermedad de Alzheimer menores de 65 años [62]. Existe también una correlación entre el cuadro clínico predominante y la región más afecta, como, por ejemplo, el trastorno del lenguaje y área perisilviana, trastornos visuoespaciales y área parietal posterior, y trastornos conductuales y lóbulo frontal [60]. La sensibilidad del PET para detectar la enfermedad de Alzheimer es del 94% si se utilizan criterios amplios (defecto temporoparietal uni o bilateral con o sin defecto frontal). Si el criterio se reduce a un hipometabolismo temporoparietal bilateral, la sensibilidad entonces se reduce a 66%, la especifidad es del 68% y el valor predictivo positivo es del 65% [64].

En estudios [65] que comparan la atrofia del hipocampo por RM y el consumo de glucosa mediante PET se observa que al área del hipocampo se correlaciona significativamente con el consumo de glucosa cortical de la región temporal, frontal y temporoparietal, que sugiere una asociación funcional. Sin embargo, esta reducción metabólica se mantiene tras corregir los valores en función de la atrofia cerebral, reflejando una disfunción sináptica [59].

Visualización de cambios moleculares *in vivo*

Recientes publicaciones han presentado novedosos métodos para visualizar *in vivo* placas seniles y ovillos neurofibrilares [66], compuestos para cuantificar los depósitos de amiloide beta [67] y nuevos ligandos como marcadores de la enfermedad de Alzheimer [68].

Small y cols., empleando una combinación de derivado hidrofóbico radiofluorinado de 1,1-diciano-2-[6-(dimethylamino)naftaleno-2-yl]propano (FDDNP) y PET visualizaron *in vivo* placas seniles y ovillos neurofibrilares en siete pacientes con enfermedad de Alzheimer. Estos autores observaron mayor acumulación y menor aclaramiento en aquellas áreas ricas en placas seniles y ovillos neurofibrilares que se correlacionaban con peor rendimiento en los test de memoria [66]. Estos hallazgos iniciales apoyan la utilización de esta técnica de imagen para la valoración longitudinal no invasiva de los efectos terapéuticos de futuros tratamientos.

Otra opción futura es la cuantificación no invasiva *in vivo* de la amiloide beta con SPECT. Anguiano y cols. han probado la afinidad de un nuevo ligando no radiactivo a las fibrillas de amiloide beta producidas *in vitro*, mostrando unos resultados similares al rojo Congo [67].

Finalmente, un nuevo ligando, (E, E)-1-bromo-2,5-bis-(3-hydroxycarbonyl-4-hydroxy) styryl-benzeno (BSB), sintetizado por Kung y cols., presenta gran afinidad por los agregados de beta amiloide *in vitro*, inhibiendo a su vez el proceso de fibrilación [68]. Actualmente el uso potencial de este nuevo ligando como marcador de la amiloidogénesis *in vivo* está estudiándose.

Estos avances abren nuevas vías para el diagnóstico y monitorización de la evolución de la enfermedad de Alzheimer, permitiendo la observación *in vivo* de cambios que se producen en el ámbito molecular. No debemos, por tanto, tener ninguna de duda de que el futuro del manejo de la enfermedad de Alzheimer se materializa a través de estos avances en presente.

Bibliografía

1. Schenk D, Barbour R, Dunn W, y cols.: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400:173-177.
2. Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, y cols.: Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 1994; 44:1427-1432.
3. Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, y cols.: The «preclinical phase» of probable Alzheimer's disease. A 13 year prospective study of the Framinghan cohort. *Arch Neurol* 1995; 52:485-490.
4. Howieson DB, Dame A, Camicioli R, y cols.: Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:584-589.
5. Fox NC, Warrington EK, Seiffer AL, y cols.: Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain* 1998; 121:1631-1639.
6. Rosenberg RN: The molecular and genetic basis of AD: the end of the beginning. The 2000 Wartenberg lecture. *Neurology* 2000; 54:2045-2054.
7. Cruts M, van Broeckhoven C: Molecular Genetics of Alzheimer's Disease. En: Growdon J, Rossor M (eds.): *The Dementias*. Woburn: Butterworth-Heinemann, 1998; 155-170.

8. Boyles JK, Zoellner CD, Anderson LJ, Kosik LM, Pitas RE, Weisgraber KH, y cols.: A role of apolipropotein E, apolipoprotein A-I, and low density lipoprotein receptors in cholesterol transport during regeneration of the rat sciatic nerve. *J Clin Invest* 1989; 83:1015-1030.
9. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS y cols.: Apolipoprotein E: High-avidity binding to β-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1977-1981.
10. Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S: Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993; 342:697-699.
11. Gómez-Isla T, West HL, Rebeck GW, Harr SD, Growdon JH, Locascio JJ, y cols.: Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E ε4 in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1996; 39:62-70.
12. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, y cols.: Effects of age, sex, and ethnicity on the association between Apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. *JAMA* 1997; 278:1349-1356.
13. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses A, y cols.: Utility of the Apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1998; 338:506-511.
14. Lippa CF, Swearer JM, Kane KJ, Nochlin D, Bird TD, Ghetti B, y cols.: Familial Alzheimer's disease: site of mutation influences clinical phenotype. *Ann Neurol* 200; 48:376-379.
15. Lleó A, Scheuner D, Eckman C, Jensen M, y cols.: 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; 2:864-870.
16. Tamaoka A, Fukushima T, Sawamura N, y cols.: Amyloid [beta] protein in plasma from patients with sporadic Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1996; 151:65-68.
17. Mehta P, Pirttila T, Mehta S, y cols.: Plasma and cerebrospinal fluid leves of amyloid beta protein 1-40 and 1-42 in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2000; 57:100-105.
18. Jefferies WA, Food MR, Gabathuler R, Rothenberger S, Yamada T, Yasuhara O, McGeer PL: Reactive microglia specifically associated with amyloid plaques in Alzheimer's disease brain tissue express melanotransferrin. *Brain Res* 1996; 712(1):122-126.
19. Yamada T, Tsujioka Y, Taguchi J, Takahashi M, Tsuboi Y, Moroo I, Yang J, Jefferies WA: Melanotransferrin is produced by senile plaque-associated reactive microglia in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1999; 845(1):1-5.
20. Kennard ML, Feldman H, Yamada T, Jefferies WA: Serum levels of the iron binding protein p97 are elevated in Alzheimer's disease. *Nat Med* 1996; 2(11):1230-1235.
21. Kim DK, Seo MY, Lim SW, Kim S, Kim JW, Carroll BJ, Kwon DY, Kwon T, Kang SS: Serum melanotransferrin, p97 as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(1): 84-90.
22. Galasko D, Clark C, Chang L, y cols.: Assessment of CSF levels of tau protein in mildly demented patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48:632-635.
23. Nakamura T, Shoji M, Harigaya Y, y cols.: Amyloid B protein levels in cerebrospinal fluid are elevated in early onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1994; 36:903-911.
24. Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, y cols.: Reduction of [beta]-amyloid peptide 42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995; 38:643-648.
25. Tamaoka A, Sawamura N, Fukushima T, y cols.: Amyloid [beta] protein 42(43) in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1997; 148:41-45.

26. Shoji M, Matsubara E, Kanai M, y cols.: Combination assay of CSF Tau, A[beta]1-40 and A[beta]-42 (43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1998; 158:134-140.

27. Galasko D, Chang L, Motter R, y cols.: High cerebrospinal fluid tau and low amyloid [beta]42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer disease and relation to apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol* 1998;55: 937-945.

28. Andreasen N, y cols.: Evaluation of CSF-tau and CSF-Ab42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol* 2001; 58:373-379.

29. Van Crevel H, van Gool WA, Walstra GJ: Early diagnosis of dementia: which tests are indicated? What are their costs? *J Neurol* 1999; 246:73-78.

30. Blesa R: Neuroimagen y enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, López-Pousa S (eds.): *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: SmithKline Beecham, 1998; 293-299.

31. Pérez-Tur J: La genética y la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2000; 30:161-169.

32. De Leon MJ, George AE, Stylopoulos LA, Smith G, Miller DC: Early marker for Alzheimer's disease: the atrophic hippocampus. *Lancet* 1989; II:672-673.

33. Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Molyneux A, Esiri ME, King EM, y cols.: Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet* 1992; 340:1179-1183.

34. De Leon MJ, Golomg J, Convit A, de Santi S, McRae TD, George AE: Measurement of medial temporal lobe atrophy in diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet* 1993; 341:125-126.

35. Press GA, Amaral DG, Squire LR: Hippocampal abnormalities in amnesic patients revealed by high-resolution magnetic resonance imaging. *Nature* 1989; 341:54-57.

36. Kesslak JP, Nalcioglu O, Cotman CW: Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41:51-54.

37. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, y cols.: Atrophy of medial temporal lobes on MRI in «probable» Alzheimer's disease and normal ageing: diagnosis value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:967-972.

38. Jack CR, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG: MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42:183-188.

39. Bobinski M, de Leon MJ, Convit A, de Santi S, Wegiel J, Tarshish CY, y cols.: MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer's disease. *Lancet* 1999; 353:38-40.

40. Erkinjuntti T, Lee DH, Gao F, Steenhuis R, Eliasziw M, Merskey H y cols.: Temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993; 50:305-310.

41. Fox NC, Warrington EK, Freeborough PA, Hartikainen P, Kennedy AM, Stevens JM, y cols.: Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study. *Brain* 1996; 119:2001-2007.

42. Fox NC, Crum WR, Scahill RI, Stevens JM, Janssen JC, Rossor MN: Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet* 2001; 358:201-205.

43. Killiany RJ, Gómez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, y cols.: Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 47:430-439.

44. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, y cols.: Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999; 52:1397-1403.

45. Lehtovirta M, Soininen H, Laakso MP, Partanen K, Helisalmi S, Mannermaa A, y cols.: SPECT and MRI analysis in Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E epsilon 4 allele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:644-649.

46. Shonk TK, Moats RA, Gifford P, Michaelis T, Mandigo JC, Izumi J, y cols.: Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995; 195:65-72.

47. Rai GS, McConnell JR, Waldman A, Grant D, Chaudry M: Brain proton spectroscopy in dementia: an aid to clinical diagnosis. *Lancet* 1999; 353:1063-1064.

48. Burns A, Philpot MP, Costa DC, Ell PJ, Levy R: The investigation of Alzheimer's disease with single photon emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:248-253.

49. Imran MB, Kawashima R, Awata S, Sato K, Kinomura S, Ono S, y cols.: Tc-99m HMPAO SPECT in the evaluation of Alzheimer's disease: correlation between neuropsychiatric evaluation and CBF images. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:228-232.

50. O'Brien JT, Eagger S, Syed GM, Sahakian BJ, Levy R: A study of regional cerebral blood flow and cognitive performance in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:1182-1187.

51. Claus JJ, Walstra GJ, Hijdra A, van Royen EA, Verbeeten B, van Gool WA: Measurement of temporal regional cerebral perfusion with single-photon emission tomography predicts rate of decline in language function and survival in early Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:265-271.

52. Bonte FJ, Weiner MF, Bigio EH, White CL: Brain blood flow in the dementias: SPECT with histopathologic correlation in 54 patients. *Radiology* 1997; 202:793-797.

53. Jobst KA, Smith AD, Barker CS, Wearr A, King EM, Smith P, y cols.: Association of atrophy of the medial temporal lobe with reduced blood flow in the posterior parietotemporal cortex in patients with a clinical and pathological diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:190-194.

54. Talbot PR, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ: A clinical role for 99m-Tc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:306-313.

55. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Stricks L, Link B, Lennon MC, y cols.: Relationship between lifetime occupation and parietal flow: implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology* 1995; 45:55-60.

56. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, y cols.: Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998; 50:1563-1571.

57. Frackowiak RS, Pozizilli C, Legg NJ, du Boulay GH, Marshall J, Lenzi GL, y cols.: Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia. A clinical and physiological study with oxygen-15 and positron tomography. *Brain* 1981; 104:753-778.

58. Ibanez V, Pietrini P, Alexander GE, Furey ML, Teichberg D, Rajapakse JC, y cols.: Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:1585-1593.

59. Chase TN, Foster NL, Fedio P, Brooks R, Mansi L, di Chiro G: Regional cortical dysfunction in Alzheimer's disease as determined by positron emission tomography. *Ann Neurol* 1984; 15(supl.):S170-174.

60. Duara R, Grady C, Haxby J, Sundaram M, Cutler NR, Heston L, y cols.: Positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36:879-887.

61. Koss E, Friedland RP, Ober BA, Jagust WJ: Differences in lateral hemispheric asymmetries of glucose utilization between early- and late-onset Alzheimer-type dementia. *Am J Psychiatry* 1985; 142:638-640.

62. Haxby JV, Grady CL, Duara R, Schlageter N, Berg G, Rapoport SI: Neocortical metabolic abnormalities precede nonmemory cognitive defects in early Alzheimer's-type dementia. *Arch Neurol* 1986; 43:882-885.

63. Salmon E, Sadzot B, Maquet P, Degueldre C, Lemaire C, Rigo P, y cols.: Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *J Nucl Med* 1994; 35:391-198.

64. Yamaguchi S, Meguro K, Itoh M, Hayasaka C, Shimada M, Yamazaki H, y cols.: Decreased cortical glucose metabolism correlates with hippocampal atrophy in Alzheimer's disease as shown by MRI and PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:596-600.

65. Small GW, y cols.: *In vivo* visualization of amyloid senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001; 22:335.

66. Anguiano M, y cols.: Synthesis and binding properties of compounds designed for SPECT imaging of Alzheimer's disease amyloid. *Neurobiol Aging* 2001; 22:335.

67. Kung MP, y cols.: Probes for amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001; 22:335.