

Artículos originales

Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia, Colombia

Francisco Lopera, Mauricio Arcos, Lucía Madrigal, Kenneth Kosik, William Cornejo, Jorge Ossa

RESUMEN

Se estudiaron tres pacientes con demencia tipo Alzheimer y con antecedentes de demencia familiar procedentes de Yarumal, Belmira y Canoas. A partir de estos tres casos se construyeron los árboles genealógicos de las tres familias. Se incluyeron 1093 personas en los tres pedigrís, encontrándose otros 71 pacientes enfermos de demencia tipo Alzheimer y 12 casos dudosos, para un total de 86 casos posiblemente afectados, de los cuales 55 han muerto a una edad promedio de 55.6 años. Se encontró que el promedio de duración de la enfermedad es de ocho años y que en todos los casos el inicio ocurrió antes de los 60 a una edad promedio de 47.1 años. Los tres pedigrís comparten en una alta proporción cuatro apellidos, lo cual hace suponer que posiblemente se trate de una sola familia. Se realizó un análisis de segregación compleja demostrándose cómo el modelo que más se ajusta a la etiología de la enfermedad es el modelo de transmisión mixto, es decir, a la existencia de un gen mayor con un componente poligénico dependiente. La frecuencia del gen es de aproximadamente 0.018 para la población estudiada: es decir, que aproximadamente 2% de la población es portadora del gen para la demencia presenil tipo Alzheimer. Se hizo además un análisis molecular de DNA con PCR en siete individuos afectados y dudosos y en cuatro sanos para detectar mutaciones sobre el precursor de la proteína amiloide (PPA) y no se encontraron las mutaciones descritas en la literatura para los exones 16, 17 y 18 del cromosoma XXI. Se plantea la necesidad imperativa de descartar eventos mutacionales en los cromosomas 14 y 19 y si fuese necesario en otros sitios diferentes a los descritos hasta ahora ya que esta es la serie más grande de demencia tipo Alzheimer con agregación familiar reportada en la literatura. (*Acta Neurol Colomb 1994; 10: 173-187*).

Drs. Francisco Lopera y Lucía Madrigal: Servicio de Neurología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Dr. Mauricio Arcos: Liga Antioqueña contra la Epilepsia, Investigador Asociado, Laboratorio de Virología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Dr. Kenneth Kosik: Harvard Medical School, Associate Professor of Neurology; Dr. William Cornejo: Servicio de Neuropediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Dr. Jorge Ossa: Laboratorio de Virología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

SUMMARY

Three patients with dementia of the Alzheimer type (DAT) coming from Yarumal, Canoas and Belmira (Antioquia, Colombia) with family history of dementia were studied. Family trees of the three patients were built. 1093 individuals were included in the three pedigrees, finding 71 patients with DAT and 12 possible cases. 55 patients have died at a mean age of 55.6 years. Mean duration of the disease is eight years. Every case started before the age of 60 with a mean age of 47.1 years. The three pedigrees have several surnames in common suggesting that belong to a single family.

A complex segregation analysis demonstrated that the most probable etiological model is the mixed transmission model, that is to say, the existence of a major gene with a polygenic dependant component. Gene frequency is approximately 0.018 which means that 2% of the studied population carries the gene for DAT. A DNA PCR analysis was made in affected, possible and four normal individuals to detect mutations over the amyloid protein precursor (PPA). None of the described mutations for the exons 16, 17 and 18 of the chromosome XXI were found. Mutations in chromosome 14 and 19 or in other not yet described places must be looked after in these families, so far the largest series reported in the literature. (*Acta Neurol Colomb 1994; 10 173-187*).

INTRODUCCION

La enfermedad de Alzheimer (EA) es considerada la principal causa de demencia en nuestro tiempo. Su etiología es poco clara, aunque actualmente se conoce la existencia de un gran componente genético en su etiopatogénesis. Estudios recientes genético-epidemiológicos han encontrado que para algunas formas de EA existen varios genes mayores que determinan la aparición de la entidad (1-4). Algunas evidencias moleculares han corroborado los resultados de estos estudios y han permitido establecer la asociación de la enfermedad con mutaciones puntuales en el gen de la proteína precursora de amiloide (PPA) en el cromosoma 21. Esta mutación se asocia con presentación temprana de la enfermedad (5-7). Igualmente, se encontró asociación de la entidad con marcadores localizados sobre el cromosoma 14 y

sobre el cromosoma 19, si bien los genes involucrados no han sido identificados (8, 9).

En Colombia, la primera publicación sobre demencia presenil, tipo Alzheimer, con agregación familiar se realizó en 1987 en un grupo originario de Antioquia (10), cuyo estudio genealógico demostró compromiso de nueve personas en cuatro generaciones (tal familia corresponde a la genealogía B del presente estudio, ahora con 11 casos). En dicho trabajo se sugirió la existencia de un patrón de herencia autosómico dominante.

Estudios previos sobre la estructura genética de la población de Antioquia (población "paisa") han evidenciado que esta comunidad presenta características comunes a las poblaciones homogéneas; es decir, aquellas poblaciones que no son el resultado de mezcla racial, ni en su fundación, ni tampoco en su desarrollo (11, 12). Similarmente, otros estudios antropológicos e históricos han caracterizado a los "paisas" como una de las poblaciones más claramente definidas en el territorio colombiano. La población posee tradiciones y una cultura religiosa muy particulares. Su estructura familiar es matriarcal con hermandades considerablemente grandes, 20 y más hermanos. Lo anterior hace que la población sea única para el desarrollo de investigaciones epidemiológico-genéticas (13-15).

Con estas premisas, los objetivos de esta investigación fueron: determinar si la agregación que existe en algunos casos de EA familiar, detectados en la población de Antioquia, pueden ser explicados por algún modelo de transmisión hereditaria o, por el contrario, son debidos a algún fenómeno ambiental desencadenante, e intentar determinar, en el caso que sea demostrada la existencia de un componente de transmisión genética, si existe alguna de las mutaciones descritas sobre PPA que se asocian con el fenotipo Alzheimer.

MATERIAL Y METODOS

Población. Los casos índices (CI) fueron seleccionados en el Servicio de Neurología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia (U de A) y el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín (HSVP), Colombia. Para determinar la existencia de cuadro demencial se realizó un examen neurológico y neuropsicológico. Dos de los CI fueron sometidos además, a exámenes paraclínicos para descartar diferentes etiologías de demencia. Los criterios de inclusión están descritos en la tabla 1.

A partir de los CI se realizó una diagramación genealógica retrospectiva, con el fin de localizar otros afectados dentro del árbol familiar. Esta reconstrucción genealógica se hizo por búsqueda activa de los familiares mediante un trabajo de campo puerta a puerta en las áreas geográficas respectivas, consultas de partidas de bautizo, registros notariales, consultas en el archivo de historias clínicas del

Tabla 1. Criterios de inclusión de casos índice afectados de demencia tipo Alzheimer.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Trastorno de memoria • Trastorno de otras funciones cognitivas • Limitación social, laboral y/o familiar • Tener antecedente de al menos un familiar afectado • Ser originario del departamento de Antioquia • No tener evidencias clínicas y/o paraclínicas de: <ul style="list-style-type: none"> - Trastorno cerebrovascular, hepático, endocrino, renal, infeccioso, hipóxico, tumoral, metabólico o tóxico. - No tener historia de trastorno mental crónico. |
|---|

hospital mental de Antioquia y del Hospital San Vicente de Paúl. Con esta información se estableció una primera aproximación a casos positivos y dudosos de demencia. Un caso se consideró como positivo para la entidad, cuando el examen o la historia clínica revelaban demencia o trastornos importantes de memoria con o sin compromiso de otras funciones cognitivas, o cuando al menos, dos familiares, independientemente, coincidían en aseverar que un individuo determinado presentaba ese tipo de trastornos. Un caso fue considerado dudoso, cuando el examen o la historia clínica sólo sugería leves trastornos de la memoria y de otras funciones cognitivas o cuando sólo uno de los familiares entrevistados refería este tipo de trastornos en el sujeto.

El diagnóstico de demencia o de caso dudoso, en los familiares detectados a partir de los CI, se realizó, en la mayoría de los individuos, por la anamnesis a los familiares más cercanos. Luego se procedió a localizar los casos enfermos y dudosos vivos, para ser sometidos a exámenes neurológicos y neuropsicológicos y así definir su grado de compromiso. La distribución de enfermos y dudosos, por familia, se aprecia en la tabla 2.

Análisis. Las variables demográficas fueron descritas mediante distribuciones porcentuales. Se determinaron las variaciones de incidencia de la enfermedad de acuerdo con los grupos etarios, teniendo en cuenta que esta entidad tiene una penetrancia dependiente de la edad. Igualmente, fueron calculados los promedios de edad de inicio y edad de muerte de las personas afectadas, con la finalidad de establecer la edad de mayor riesgo, el tiempo de duración de la enfermedad y la homogeneidad de la forma de presentación del trastorno (presenil menos de 65 años o senil mayor de 65), a través de las genealogías.

Análisis de segregación compleja. Con la finalidad de discriminar si la agregación familiar del cuadro demencial era ocasionada por el ambiente, por un componente de transmisión heredo-familiar, o por ambos, se llevó a cabo un análisis de segregación compleja. Este análisis fue realizado usando el modelo unificado de Lalouel, Rao, Morton

Tabla 2. Distribución de los pacientes

Genealogía	Enfermos	Vivos	Dudosos
Yarumal	11	6	5
Belmira	11	2	0
Canoas	52	11	7
Total	74	19	12

v Elston (16), implementado en el programa de computador Pointer (17). Todas las genealogías fueron subdivididas en sus componentes o familias nucleares (padre, madre e hijos con al menos un individuo afectado). El modelo formal del análisis distribuye la variación total del fenotipo EA, en tres componentes hipotéticos independientes, para determinar cuál de ellos explica mejor el comportamiento de la enfermedad en la población de estudio. Estos son: un componente de locus mayor único con características de dialélsimo (A= alelo anormal para desarrollar EA; a= alelo normal), un componente multifactorial (poligenes susceptibles de efectos medioambientales) y un componente medioambiental aleatorio (efecto de cohorte). Los parámetros del modelo son: q, la frecuencia del alelo de alto riesgo A; t, el desplazamiento o varianza sobre el locus mayor único; d, la dominancia sobre el locus mayor tal que d=0 corresponde a un gen recesivo, d=1 corresponde a un gen dominante, y $0 < d < 1$ corresponde a algún grado de aditividad con d=0.5 representando un gen; H, la heredabilidad poligénica en la descendencia; Z, la razón de la heredabilidad intergeneracional; y t_1, t_2, t_3 , las probabilidades respectivas de que los genotipos AA, Aa, y aa transmitan el alelo A. Por ejemplo, si el locus mayor único es mendeliano, $t_1=1$; $t_2=0.5$ y $t_3=0$, mientras que si los t's son iguales no existe transmisión mediante un modelo de gen mayor (4, 18, 19). La probabilidad de pesquisa o de selección de las familias afectadas, fue calculada separadamente del análisis de segregación de acuerdo con la metodología de Simpson (20). Esta determinación de , es fundamental para poder extrapolar los resultados a la población general de donde ha sido seleccionada la muestra.

Extracción y análisis de DNA para detectar mutaciones sobre PPA. A los enfermos, a los casos dudosos, y a algunos de los familiares no afectados, les fue tomada una muestra de 25 cc de sangre, la cual fue sometida a extracción de DNA por el método convencional de fenol-cloroformo-alcohol isoamílico con el fin de detectar algunas mutaciones descritas sobre la PPA. En once de las muestras (tres individuos afectados, cuatro dudosos y cuatro sanos), se realizó amplificación por PCR de los exones 16, 17 y 18 del cromosoma XXI, pertenecientes al gen de la PPA. Una vez que el exón fue amplificado, se analizó por electroforesis en gel con gradiente desnaturante, una técnica altamente sensible para detectar malos apareamientos de pares de bases, lo cual indicaría que existe una de las mutaciones

puntuales descritas para el fenotipo Alzheimer. Las mutaciones descritas en el gen de PPA son las siguientes: exón 17, par de bases (PB) 2149, cambio nucleotídico C → T que origina una sustitución de ile → val sobre el codón 717 en PPA (5); exón 16, PB 2079, cambio nucleotídico G → C, que origina una sustitución glu → gln sobre el codón 693 (esta misma mutación también se asocia con el fenotipo hemorragia cerebral hereditaria y con amiloidosis tipo Dutch); exón 18, sobre el cual ocurre una delección de 6 PB (21).

Caso índice 1. Genealogía Yarumal (Caso A-IV-2).

Paciente masculino, 44 años de edad, con 15 años de escolaridad, desempleado en los últimos dos años por enfermedad, casado y padre de dos hijos. Consultó por primera vez en octubre de 1991 al servicio de neurología de la U de A y HUSVP. Desde entonces ha estado en estudio y seguimiento. Su padre murió de demencia a los 55 años, después de 10 años de deterioro progresivo en sus funciones mentales superiores, y su abuelo paterno murió demente a los 52 años en el hospital mental de Antioquia. Tres tías paternas han sufrido demencia de las cuales dos están vivas. Fue consumidor de bázucó y alcohol hasta hace diez años.

Consultó por pérdida progresiva de la memoria en los últimos tres años. La familia viene notando que hace las mismas preguntas y cuenta las mismas historias varias veces. Sus trastornos de memoria afectan principalmente eventos recientes. Pierde con frecuencia los objetos y tiene olvido de hechos y propósitos. Trabajaba como vendedor de chance (lotería local) pero hacía mal las cuentas o no esperaba que le cancelaran el dinero por lo que suspendió dicha actividad laboral. No ha presentado cambios de comportamiento y no tiene dificultades para salir al centro de la ciudad solo. Al ingreso tenía un mini mental test de 25/30 (normal).

Al examen neurológico de ingreso se encontró paciente orientado en todos los planos sin alteraciones del lenguaje; pares craneanos sin compromiso. Sistema motor normal con leve disidiadococinesis, tono muscular normal y reflejos músculo tendinosos normales sin reflejos patológicos. Durante la evaluación, presentó hipersudoración. Su lenguaje espontáneo era fluente con buena articulación, sintaxis y prosodia. La fluencia semántica categórica fue en promedio de 95/min (categoría animales: 11 palabras/minuto, categoría partes del cuerpo: 8 palabras/min).

En la prueba de denominación (prueba de vocabulario de Boston) se hizo evidente una anomia moderada con un puntaje de 38/60. Durante la tarea presentó frecuentes parafasias semánticas.

Algunas de las parafasias correspondieron a errores visuales, pero la mayoría fueron estrictamente semánticas. La repetición de fonemas, sílabas, palabras y frases fue normal.

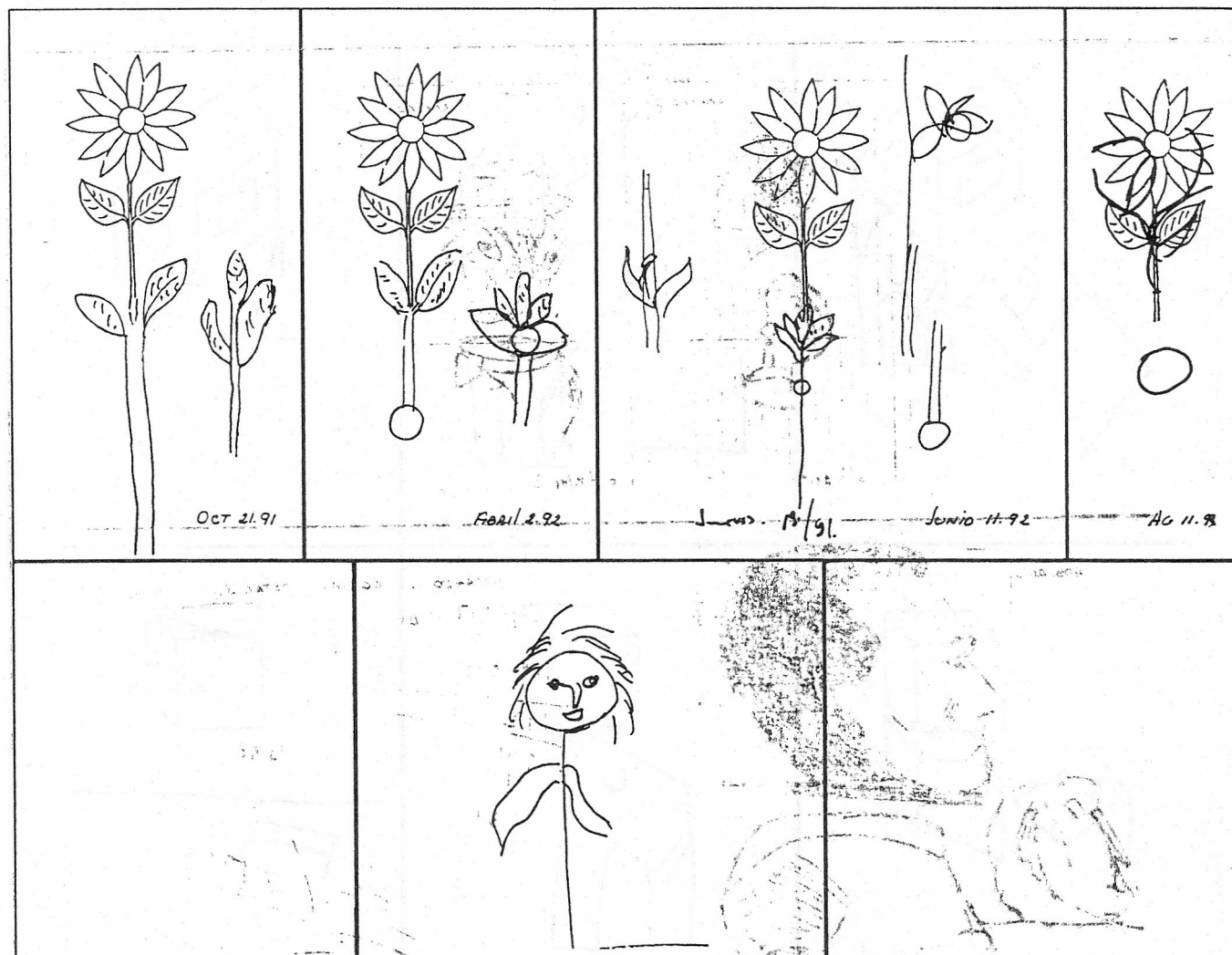


Figura 2. Caso índice 1; evolución en la ejecución de la copia de una margarita.

Sólo presentó dificultad en series de palabras y de frases. La lectura y la escritura fueron normales. No tuvo dificultad para la realización de gestos manuales unilaterales por orden verbal ni por imitación, pero presentó marcada apraxia construccional. Para evaluar esta habilidades se le pidió realizar por copia, dibujos de tipo artístico que había realizado cuando era estudiante de bachillerato, 24 años atrás (figura 1), observándose una pérdida progresiva de dicha habilidad; en junio 10 de 1993 al tratar de copiar el rostro tres no puede inhibir la tendencia a escribir números. Sólo después de 10 minutos logra hacer algunos trazos, luego de muchas indicaciones verbales. En agosto 11 de 1993, ante el fracaso de la tarea, se le sugirió calcar el rostro tres, indicación que tampoco le sirve de nada. En la figura 2 se observa la evolución en la ejecución de la copia de una margarita en diferentes épocas. Inicialmente se observa una franca apraxia construccional gráfica en octubre del 91, luego aparece perseveración gráfica en junio del 92 y después se generaliza la tendencia a la superposición sobre

el modelo original en agosto del 93. Por último, al solicitarle realizar una figura humana, luego de finalizada la tarea de la copia del dibujo de la margarita, presenta el fenómeno de contaminación de huellas incorporando algunos de los rasgos de la flor en el de la figura humana. En la figura 3 se observa la dificultad progresiva para el dibujo tridimensional.

En las pruebas de memoria obtuvo los siguientes resultados: capacidad de memoria inmediata verbal normal. Retención de dígitos en progresión: cinco.

Una curva de aprendizaje verbal de 15 palabras estuvo severamente alterada. Tuvo una capacidad verbal de cuatro: Después de 10 presentaciones no logró evocar más de cuatro palabras. Presentó confabulación moderada y una curva plana sin efecto de aprendizaje. Los items retenidos correspondieron en general a las primeras palabras de la lista.

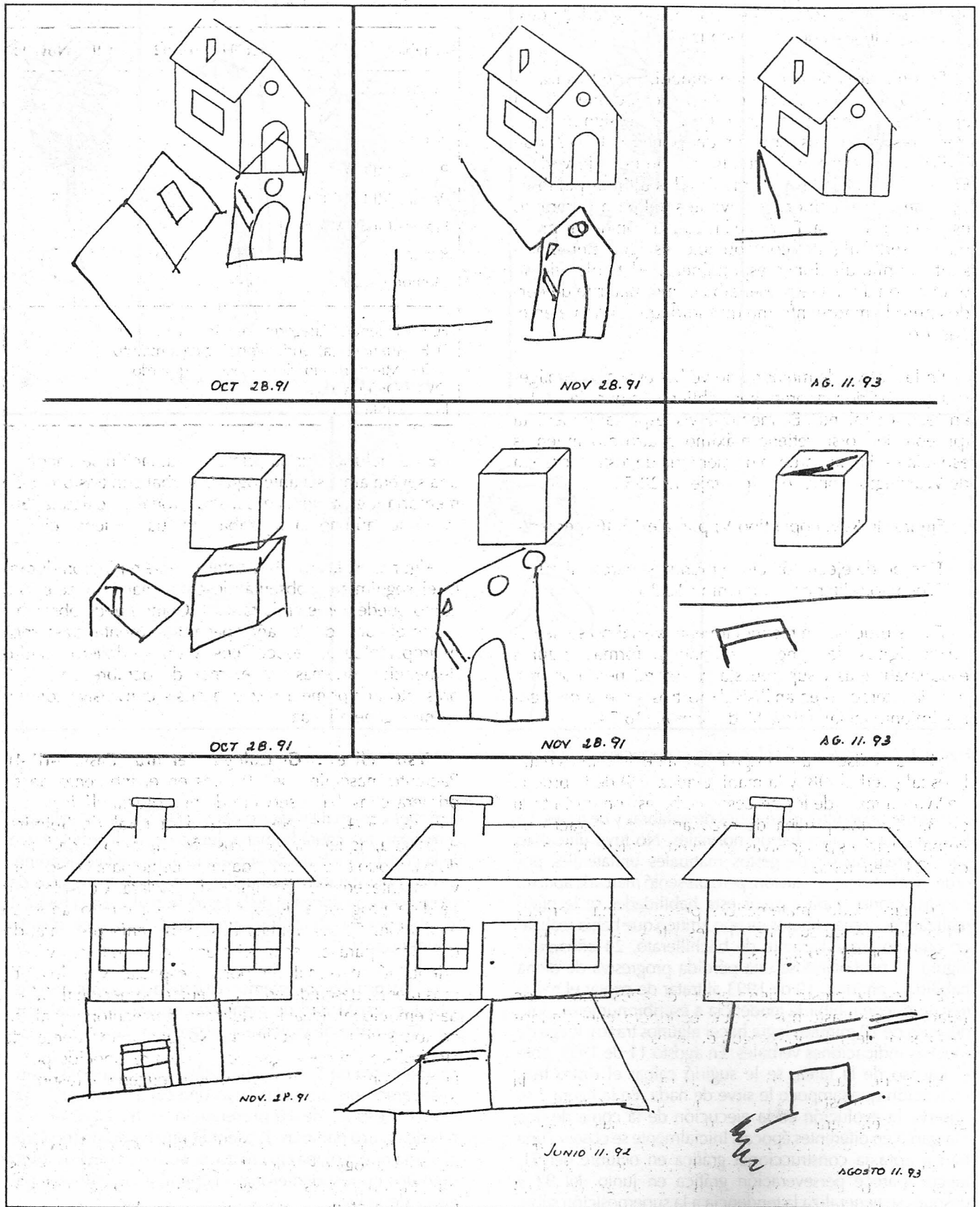


Figura 3. Caso índice 1; evolución de las dificultades para dibujo tridimensional.

En la memoria lógica (evocación de tres historias con 44 frases) retuvo sólo 3/44 en evocación inmediata después de la lectura de cada historia.

En una tarea de evocación inmediata de tres frases lo logró sólo después de ocho presentaciones. En el aprendizaje de ocho palabras (prueba de Signoret), en tres presentaciones obtiene un puntaje 3.5/12 que indica una marcada dificultad de aprendizaje verbal. En general evocó la primera y las dos últimas palabras de la serie. La memoria de eventos del pasado remoto estaba conservada. Durante la realización de las pruebas presentó algunas confabulaciones. Igualmente presentó confabulaciones espontáneas. Al hablar de su ocupación actual se presentaba como matarife de cerdos pero la madre informó que sólo fue ayudante en el pasado.

En las tareas de memoria no verbal evoca 1/6 imágenes (prueba de Signoret), pero obtiene un puntaje de 4/6 en reconocimiento. En memoria visoespacial inmediata (prueba de Corsi) retiene máximo cuatro movimientos espaciales. En una prueba de memoria de rostros (prueba de Warrington) obtuvo un puntaje de 28/50.

Figura de Rey: copia tipo V; puntaje: 16/36 (percentil 10).

Tiempo de ejecución cinco minutos (percentil 10)
Evocación diferida (cinco min): 10/36

En las pruebas de reconocimiento visual no se detectaron signos de agnosia: reconocía formas, figuras esquematizadas y superpuestas y colores pero con moderada alteración en análisis de rostros: prueba de reconocimiento facial, forma SL de Benton: 36/54

Hay una discrepancia significativa de 33 puntos entre la escala verbal (98) y la manipulativa (65) de la prueba de Wais a favor de los procesos verbales con un CI total de 82. En una prueba de razonamiento abstracto no verbal (matrices progresivas de Raven) obtuvo un puntaje de 7/24, deficiente.

En habilidades matemáticas presentó una marcada dificultad para cálculo mental y escrito y para el análisis y resolución de problemas.

El paciente mostró cierto grado de anosognosia con relación a sus trastornos aunque reconoció tener algunos problemas de memoria, según él, leves.

Exámenes paraclínicos: la tomografía computarizada de cerebro mostró una moderada atrofia cortical. El electroencefalograma fue anormal por ondas lentas en región temporal derecha. La serología en sangre (VDRL) fue negativa, los niveles séricos de ácido fólico de 16.7 ng/ml (n=3.0 - 17) y la vitamina B12 en sangre de 600.4 pg/ml (n=200 - 950).

Tabla 3. Evolución de las pruebas. Caso índice 1.

Prueba	Oct/91	Jul/92	Feb/93	Nov/93
Mini mental	25/30	-	-	11/30
FCS	9.5	9	6	2
FCF	-	-	2	0
Praxias MD OV/100	90	-	-	49
Praxias MI IMIT/100	95	-	-	55
Praxias OLF OV/100	93	-	-	56
Raven	7/14	8/36	-	7/24
Memoria lógica	3/44	-	-	1/16

FCS Fluencia Categórica semántica x minuto
FCF luencia Categórica fonológica x minuto
MD/I Miembro superior derecho/izquierdo
OV Orden verbal
IMIT Imitación

En conclusión: en la primera evaluación se encontró una severa amnesia anterógrada verbal con trastornos de memoria lógica, apraxia construccional y acalculia. Sus trastornos aún no configuraban un cuadro demencial.

Algunas de las pruebas anteriores se repitieron durante el seguimiento observándose un marcado deterioro como puede verse en la tabla 3. Como puede observarse, en el curso de dos años pasó de presentar trastornos neuropsicológicos específicos a un verdadero cuadro demencial. Además, en el mes de octubre de 1993, presentó por primera vez una crisis convulsiva tónico-clónica generalizada.

Caso índice 2: Genealogía Belmira (Caso B-III-4). Paciente masculino de 49 años en el momento de su primera consulta al servicio de neurología clínica en el año de 1984. Procedente del área rural de Belmira, Antioquia, agricultor, con dos años de escolaridad, zurdo para todo tipo de actividades excepto para la escritura y con antecedentes familiares de zurdera. Consultó por pérdida progresiva de la memoria de cuatro años de evolución. En los últimos dos años venía presentando dificultad para el reconocimiento de familiares y desorientación personal, temporal y espacial, y en los últimos meses, descuido en la presentación personal, labilidad emocional, ideación delirante persecutoria, y alucinaciones visuales y auditivas. No tenía antecedentes de alcoholismo ni de drogadicción y era reconocido por la familia como un trabajador muy inteligente y responsable.

El examen físico y neurológico fue normal. Al examen neuropsicológico se encontró paciente con marcada desorientación en persona, tiempo y lugar, con dificultades francas en atención y concentración. En las funciones

amnésicas presentó severa alteración de la memoria antigua y reciente. No pudo dar cuenta del nombre y número de sus hijos, no recordó la fecha de su nacimiento ni su edad, sólo pudo retener dos dígitos en progresión. Fue incapaz de repetir en evocación inmediata dos frases presentando confabulación y contaminación. Sólo repetía parcialmente una frase en evocación inmediata. No fue posible realizar una curva de memoria verbal por su severa ausencia anterógrada. En el lenguaje tenía una expresión oral limitada a frases cortas y estereotipadas. Su comunicación verbal no era funcional. La comprensión auditiva fue muy deficiente (examinador). Tuvo dificultades para señalar partes del cuerpo y objetos externos por franca anomia con frecuentes parafasias literales y semánticas en los intentos de denominación. Pudo repetir fonemas, sílabas, palabras y frases muy cortas. En las pruebas de lectoescritura reconoció los grafemas pero no leyó palabras ni frases y sólo pudo escribir su nombre pero no logró escribir correctamente palabras, ni frases espontáneamente, al dictado ni por copia.

En las habilidades prácticas presentaba apraxia del vestir, construcciónal y orolingüofacial, aunque conservaba algunos gestos muy automatizados. En habilidades visoperceptuales tenía notoria dificultad para reconocer imágenes de objetos, figuras superpuestas y esquematizadas. Presentaba además un deterioro muy marcado de los procesos de razonamiento abstracto, severa acalculia aún para operaciones elementales y trastornos en el juicio. Su comportamiento se había deteriorado con la aparición de irritabilidad, agresividad ocasional y labilidad emocional. Por último, el paciente a este nivel de la evolución de su enfermedad era completamente anosognósico de su deterioro. En los exámenes paraclínicos se encontró: hemograma, creatinina, VDRL en sangre, T3 y T4, pruebas hepáticas y cobre sérico normales, LCR con proteínas de 54mg%, glucorraquia de 80 mg%, sin células. Electroforesis de proteínas de LCR: proteínas totales de 54, prealbúmina de 4.54%, albúmina de 54.78%, Alfa 1 de 7.22%, alfa 2 de 28.89%, beta de 16.11% y gama de 10.46%. El EEG mostraba unos ritmos básicos lentos. La TAC de cráneo mostró signos francos de atrofia cortical.

Caso índice 3 (Caso C-V-13). Genealogía Canoas. Paciente de 50 años, femenino, casada, madre de tres hijos, diestra, con dos años de escolaridad. Su madre murió de demencia a los 63 años. Consultó por trastornos de la memoria de dos años de evolución, olvido de hechos y propósitos, nombres y teléfonos y según la familia con tendencia a repetir las mismas historias. Era dependiente para salir al centro de la ciudad en el último año. Tenía lentitud en todas sus actividades. No volvió a merchar sola en los últimos dos años porque olvidaba muchos de los artículos que debía comprar. Presentó crisis vertiginosa, que demandó hospitalización tres años atrás, la cual le repitió dos años después. Tenía historia de crisis convulsivas focales disásicas con generaliza-

ción tónico-clónica secundaria a la edad de 11-13 años (en total presentó tres crisis).

Al examen físico y neurológico se encontró hiperreflexia músculo-tendinosa patelar bilateral y Babinski bilateral. Al examen neuropsicológico se encontró: mini mental test 16/30; fluencia semántica categórica 12/minuto, fonológica górica; FAS 1.3 palabras/minuto; denominación prueba de Boston 32/60; prueba de Corsi cuatro; aprendizaje de ocho palabras (prueba de Signoret) 6/12; repetición de tres frases lograda en la tercera presentación.

En memoria lógica (de tres historias con 44 frases) leídas por el paciente, retuvo 18/44. Mejoró hasta 27/44 en la segunda presentación por vía auditiva. En la evocación diferida a los 20 minutos y cuatro días obtuvo 3/44, en la curva de memoria verbal de 15 palabras 8/15; en la evocación diferida a los 20 minutos 5/15. Presentó franca confabulación en la evocación diferida.

Conservaba intactas las habilidades prácticas orolingüofaciales y manuales pero tenía franca apraxia construcciónal gráfica y deterioro en la calidad de la escritura (figura 4).

En la prueba de matrices progresivas de Raven obtuvo 15/60. La prueba de discriminación facial de Benton estuvo severamente alterada con 34/54.

En conclusión, presentó en el momento de la evaluación una demencia moderada. No fue posible continuar el seguimiento ni realizar exámenes paraclínicos por negativa de la familia.

RESULTADOS

Variables demográficas. Entre enero de 1993 y enero de 1994, a partir de tres CI, se lograron estudiar tres genealogías A, B y C (figura 5) con la localización geográfica que se presenta en la figura 6. Para el análisis se lograron incluir 1.093 individuos (548 mujeres y 522 hom-

Tabla 4. Edades de inicio y de muerte en afectados de demencia tipo Alzheimer en genealogías seleccionadas a partir de casos índices afectados.

Familia	Localización	EI	DS	EM	DS
A	Yarumal	47.1	±4.9	55.0	±1.0
B	Belmira	46.0	±1.8	51.6	±7.1
C	Caldas	49.6	±4.9	55.3	±6.1
D	Grupo general	48.1	±4.5	54.9	±6.0

EI = Edad de inicio
EM = Edad de muerte
DS = Desviación estándar

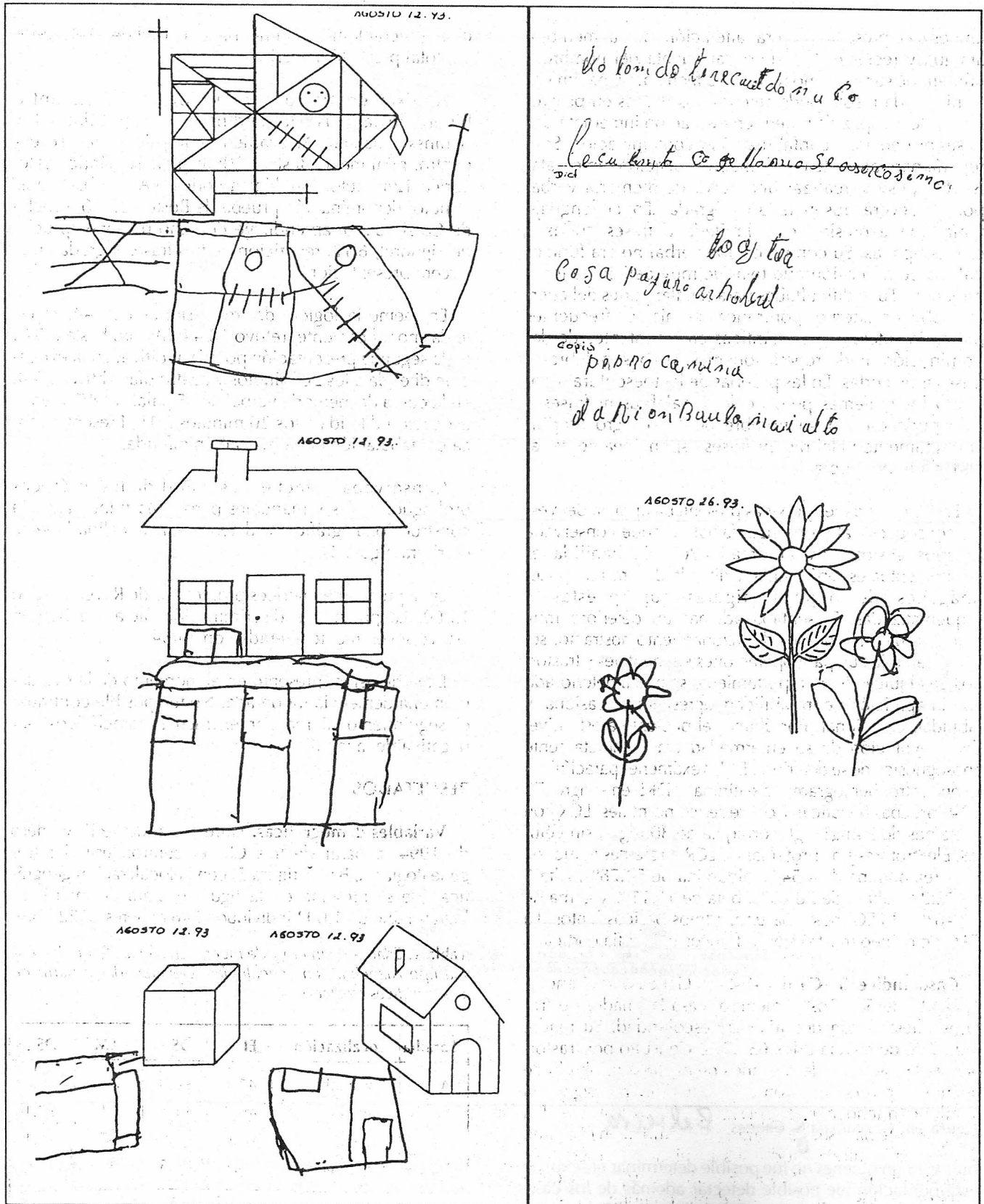


Figura 4. Caso índice 2. Apraxia construccional gráfica y deterioro en la calidad de la escritura.

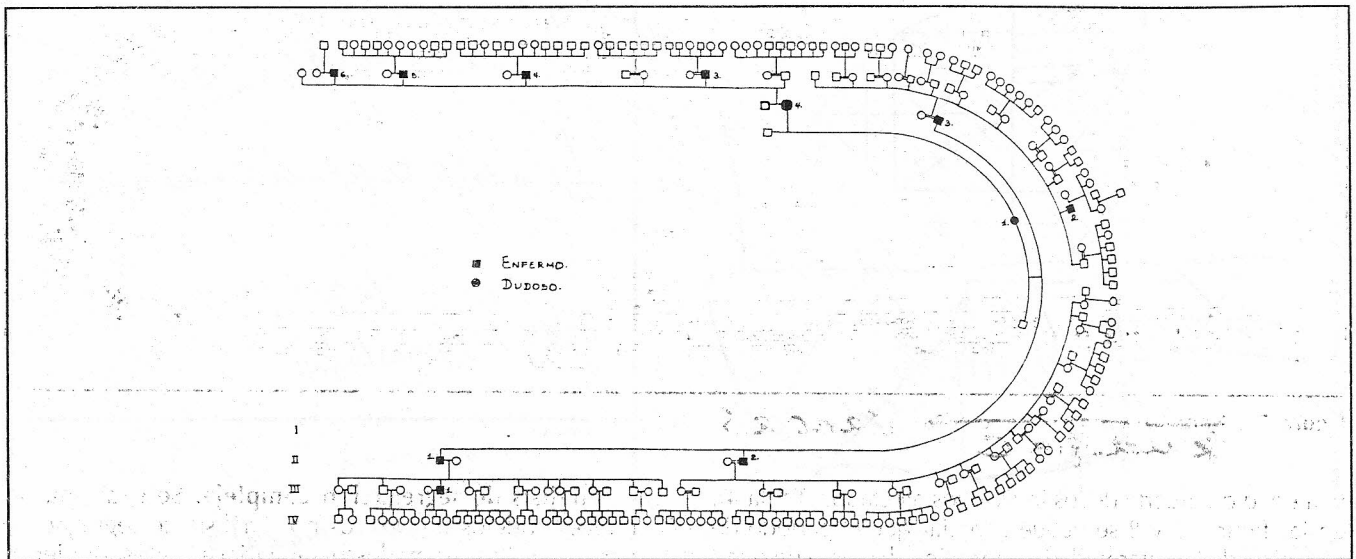


Figura 5A. Genealogía A, Yárumal.

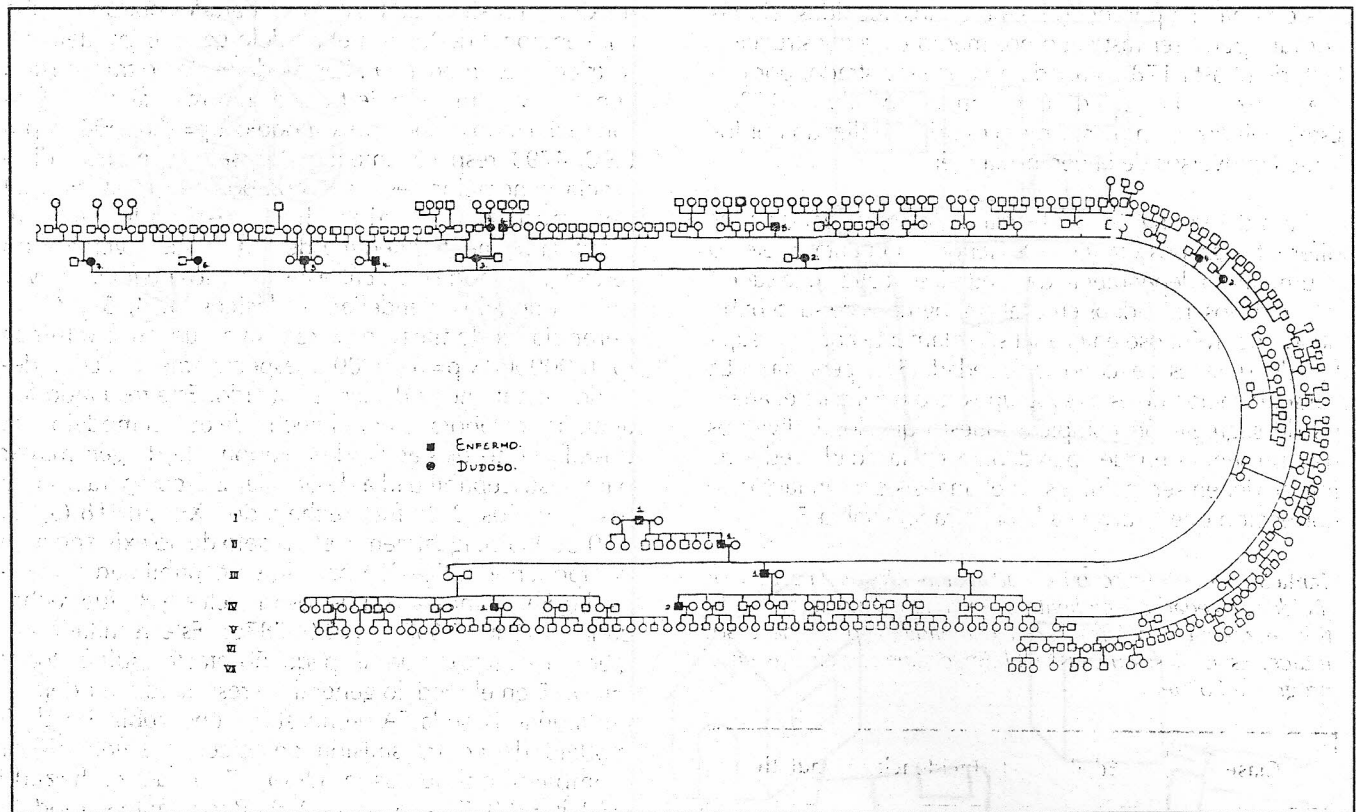


Figura 5B. Genealogía C, Canoas Belmira.

bres y 23 en quienes no fue posible determinar el sexo). En esta población fue posible detectar además de los casos índice otros 71 afectados (32 mujeres y 39 hombres; $P > 0.05$) y 12 casos dudosos. De estos 83 casos, afectados y dudosos, de los cuales 31 están vivos, sólo 10 han podido ser estudiados por lo menos parcialmente, por lo

tanto la mayor parte han sido diagnosticados por interrogatorio a dos o más familiares. La selección de estos nuevos casos no fue independiente de los tres probandos iniciales y, por tanto, fueron considerados como casos secundarios o no probandos. Las tres familias son muy homogéneas en cuanto a la edad de inicio de la enfermedad

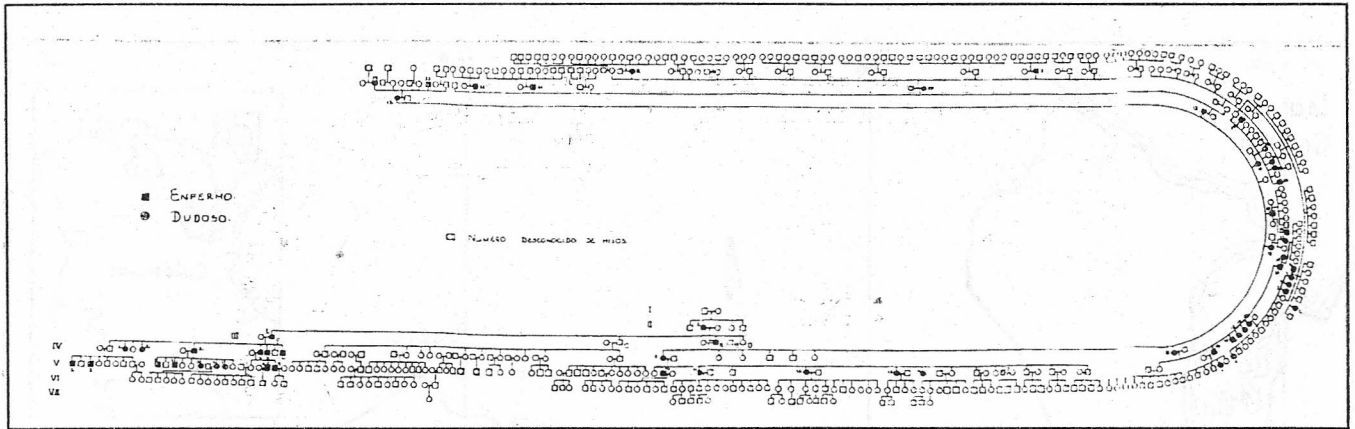


Figura 5C. Número desconocido de hijos **Canoas**
Genealogía C

y la edad de muerte de los individuos afectados (Tabla 4). En las figuras 7 y 8 se puede apreciar que el período de duración de la enfermedad es aproximadamente de ocho años, con un inicio y desenlace en etapas preseniles. Otro factor que evidencia la homogeneidad del grupo, es el hecho de que todas las familias comparten cuatro apellidos en una alta proporción. Uno de los apellidos, el más común, pudo ser rastreado por medio de reconstrucción histórica hasta 1783, cuando aparece registrado, por primera vez, en la ciudad de Yarumal (fundada en 1780). Este apellido es un patronímico español, utilizado por los judíos conversos de la península ibérica.

Para determinar la incidencia de la enfermedad en los diferentes grupos etarios, y teniendo en cuenta el efecto acumulativo dependiente de la edad, se realizó una subdivisión de los individuos en cuatro subgrupos de susceptibilidad, incluyéndose en el análisis solamente aquellos sujetos de quienes se conocía la edad (515 personas). La caracterización de estos subgrupos es crucial para el análisis de segregación compleja, puesto que los individuos que presentan edades por debajo de la edad media de inicio, deben ser incluidos en el análisis con un factor de corrección que equivale a la penetrancia (tabla 5).

Tabla 5. Clases de susceptibilidad de acuerdo con la edad y las incidencias edad-dependientes para el desarrollo de demencia tipo Alzheimer en familias seleccionadas a partir de casos índice. Estas clases de susceptibilidad fueron incluidas en el programa Pointer.

Clase	Edad	Incidencia acumulativa
1.	0-30	0.000000
2.	30-40	0.000284
3.	40-50	0.022700
4.	50 y más	0.034900

Análisis de segregación compleja. Se examinaron nueve modelos hipotéticos por análisis de segregación compleja. Los estimados paramétricos correspondieron a los modelos de máxima verosimilitud bajo cada una de las restricciones establecidas (Tabla 6). El valor de $-2\log$ -verosimilitud + C, para cada uno de los modelos de máxima verosimilitud fueron comparados por una prueba convencional de X^2 , con el modelo general (modelo sin restricciones, modelo 9). Los modelos de no transmisión genética y el modelo de transmisión multifactorial fueron rechazados (modelo 1 y modelo 2 $p=0.000000$ y $p=0.0004793$ respectivamente). No se encontraron diferencia generacionales en el componente multifactorial del modelo. El valor de Z estimado no fue significativamente diferente de 1:0 (modelo general no restringido, modelo 9). Entre los modelos de locus mayor único (modelos mendelianos clásicos, 3, 4, 5 y 6), la herencia codominante y recesiva fueron excluidas ($p=0.000000$ y $p=0.000000$, respectivamente). El modelo dominante no pudo ser rechazado. Este resultado fue además corroborado por el hecho de que el modelo que postula la no existencia de componente de gen mayor para la susceptibilidad a desarrollar EA (comparación de los modelos 2-8) fue rechazado ($X^2(3gl)=18.6669$; $p=0.000032$). Igualmente, el modelo de no existencia de componente poligénico para la susceptibilidad a desarrollar EA (comparación de los modelos 6-8), fue rechazado ($X^2(1df)=5.6083$; $p=0.017876$). Este resultado sugiere la existencia de un pequeño efecto multifactorial ($H=0.15$ en el modelo general no restringido, modelo 9) en la génesis de la EA de nuestro grupo poblacional. El modelo de no transmisión del efecto de gen mayor (comparación de los modelos 7-8) fue rechazado ($X^2(1df)=660.7325$; $p=0.000000$). Por lo tanto el modelo que más se ajusta es el modelo de transmisión mixto; es decir, la existencia de un gen mayor con un componente poligénico-dependiente. En otras palabras, existe un gen mayor autosómico dominante, que establece el fenotipo en su mayor proporción y pequeñas contribuciones multifactoriales que lo definen en su totalidad. El modelo

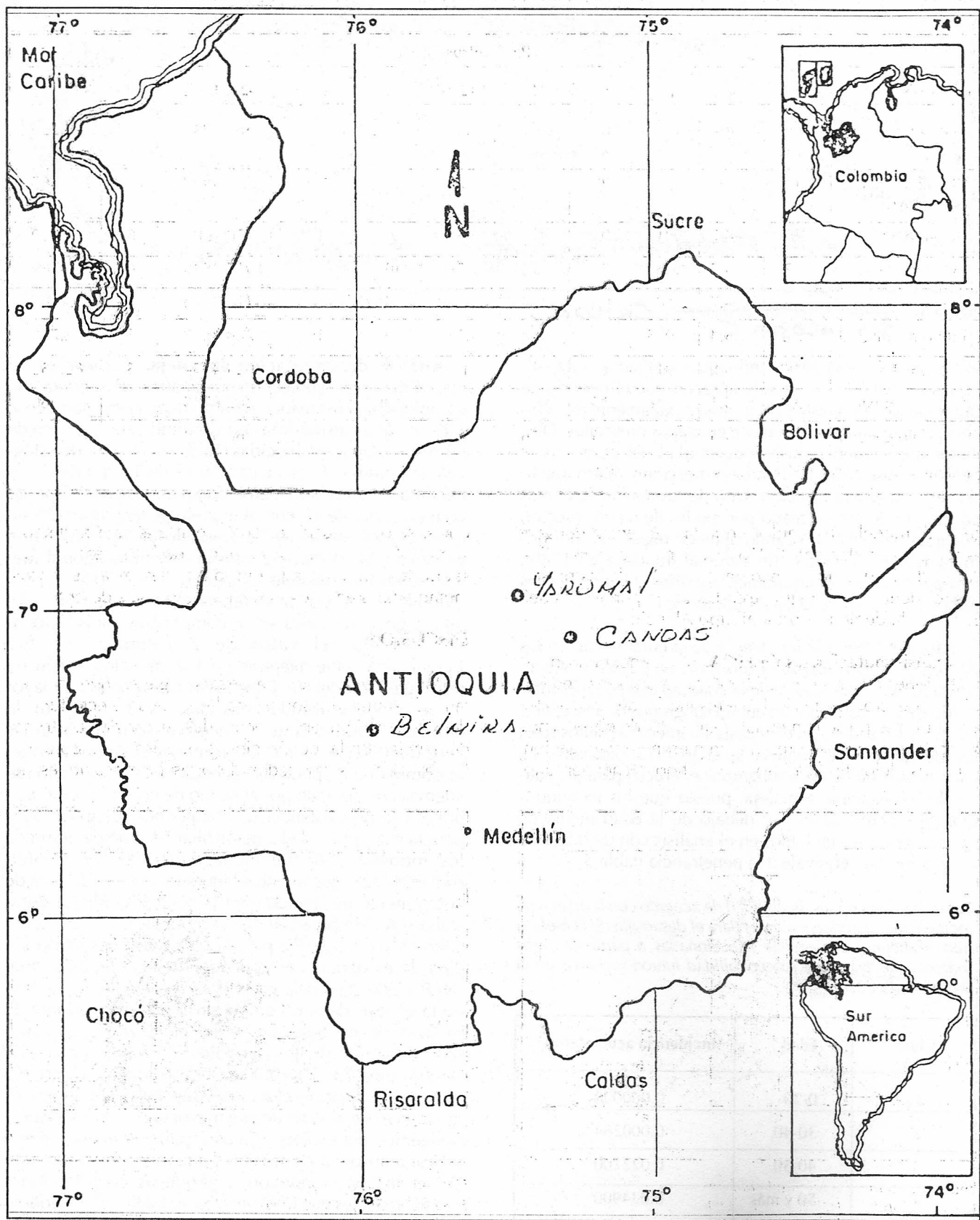


Figura 6. Localización geográfica de las familias.

Tabla 6. Resultados de análisis de segregación compleja en demencia tipo Alzheimer para familias nucleares de Antioquia, Colombia, seleccionadas a partir de casos índices afectados, usando el programa de computador Pointer.

Parámetros											
Hipótesis	d	t	q	H	t1	t2	t3	Z	-2ln(L)+C	df	X ²
1-No transmisión (q=H=0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1.)	583.1830	8	327.2297
2-Multifactorial locus mayor	(0)	(0)	(0)	.99	(1.)	281.3398	7	20.38650
3-Dominante	(1)	4.7	.015	(0)	(1.)	(.5)	(0)	(1.0)	2705236	6	9.57030
4-Codominante	(.5)	3.5	.18	(0)	(1.)	(.5)	(0)	(1.)	317.3839	6	56.4306
5-Recesivo	(0)	4.7	.18	(0)	(1.)	(.5)	(0)	(1.0)	317.3838	6	56.4305
6-d no restringido	.82	5.4	.015	(0)	(1.)	(.5)	(0)	(1.)	268.2812	5	7.327790
7-t ₁ =t ₂ =t ₃	.90	4.8	.01	(0)	(1.)	(1.)	(1.)	(1.)	923.4054	5	662.4521
8-Modelo mixto	.94	5.1	.016	.15	(1.)	(.5)	(0)	(1.)	262.6729	4	1.719600
9-Modelo general	.85	4.5	.016	.15	.76	.43	.07	1.	260.9533

Familias = Total familias disponibles (N=53); p=0.02

general (modelo 9) establece que la frecuencia del gen es de aproximadamente 0.018 para la población estudiada, es decir, que aproximadamente el 2% de las personas residentes en la región estudiada son portadoras del gen para la demencia presenil tipo Alzheimer.

Análisis mutacional sobre PPA. No se encontraron las mutaciones descritas en la literatura para los exones 16, 17 y 18 del cromosoma XXI. Los resultados de tipificación molecular se presentan en la tabla 7. Puede observarse, así mismo, que no se presenta un patrón de segregación entre los alelos tipificados y el fenotipo Alzheimer. Ello

por sí sólo no significa que no exista alguna mutación sobre PPA, y plantea la necesidad de realizar un secuenciamiento del gen para descartar eventos mutacionales en otros sitios diferentes a los descritos.

DISCUSION

Por lo menos cuatro aspectos sugieren que las tres familias estudiadas son el producto de un efecto fundador: la similitud en la edad del inicio del trastorno demencial (8); la localización geográfica y temporal de las familias; los resultados de otras investigaciones de

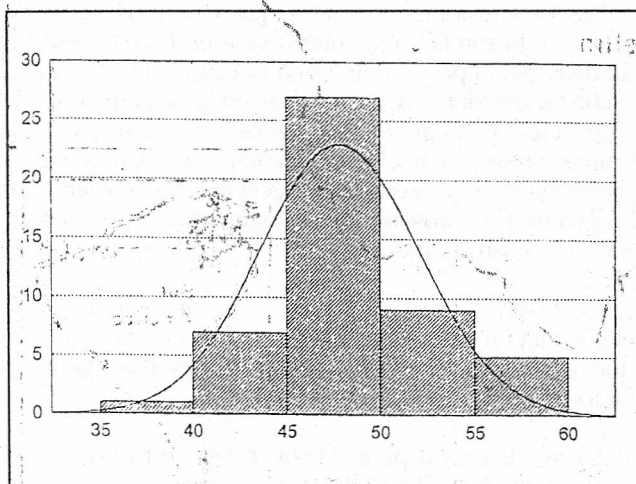


Figura 7. Edad de inicio de la enfermedad.
K-S d= 17663, p<10; Lilliefors p<.01

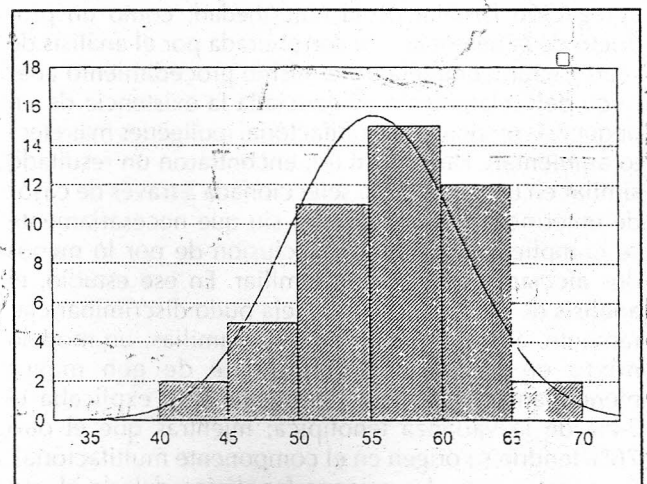


Figura 8. Edad de muerte.
K-S d= 11559, p>20; Lilliefors p<15

Tabla 7. Resultados de análisis para mutaciones puntuales sobre los exones 16, 17, 18 del gen de la PPA mediante electrofóresis en gel con gradiente desnaturalizante.

Código	Afec/No Afect/Duc	Exón PPA		
		16	17	18
K1	A	2	1/0	1
k2	A	1	1/0	1
k3	A	1	1/2	1
K4	NA	1	1/0	1
K5	NA	1	1/2	1
K6	D	1	1/0	1
K7	NA	1	1/0	1
K8	NA	1	1/0	1
K9	NA	1	1/2	1
K10	NA	1	1/0	1
K11	NA	1	1/1	1

antropología-biológica y de estructura genética de la población de Antioquia, que han sido reiterativas en la caracterización de su población como muy homogénea y derivada de poblaciones caucasoides (11, 12); y el apellido que pudo ser rastreado remotamente en el pasado, y que es el de mayor prevalencia entre los tres árboles analizados.

En el análisis empírico que se puede realizar para cada una de las genealogías, el patrón de agregación familiar de la entidad presentado a través de las generaciones es el mismo en los tres árboles genealógicos. Como fue inicialmente propuesto para la primera familia analizada, el patrón de herencia autosómica dominante es muy probable. Nuestra conjetura sobre la agregación familiar de la enfermedad, como un producto de la herencia, fue corroborada por el análisis de segregación compleja; este mismo procedimiento analítico dejó claramente evidenciada la existencia de un pequeño componente multifactorial (poligenes más efecto ambiental). Farrer et al (4), encontraron un resultado similar en una población seleccionada a través de casos de enfermedad de Alzheimer, sin que necesariamente se cumpliera el criterio de inclusión de por lo menos dos afectados en el grupo familiar. En ese estudio, el análisis de segregación compleja pudo discriminar claramente, al igual que en nuestras familias, un modelo mixto en el que el componente de gen mayor mendeliano autosómico dominante sólo explicaba el 24% de la varianza fenotípica; mientras que el otro 76% tendría su origen en el componente multifactorial. En nuestro caso, la varianza fenotípica debida al gen mayor corresponde al 85% y el 15% restante al componente multifactorial. Esta discordancia puede ser explicada por diferencias en la homogeneidad del grupo familiar de nuestro grupo y la heterogeneidad del grupo

analizado por Farrer. Este resultado es obviamente de crucial importancia puesto que invita a buscar factores de riesgo ambiental que puedan modificar la susceptibilidad o el curso de la enfermedad.

Aunque el hallazgo anterior es de gran importancia científica, no menos importante es el llamado que debemos hacer sobre la magnitud del problema: primero, el crecimiento de las genealogías es geométrico y la mayoría de las personas en las mismas tienen una edad menor de 40 años. De un total de 516 personas con edades conocidas, 393 (el 76%) es menor de 40 años de edad. Del total de la población viva con edades conocidas, sólo 16 personas han pasado la edad de riesgo para la enfermedad por tener más de 65 años sin presentar demencia. Segundo, la frecuencia del gen (0.018) y el modelo genético determinado en nuestro estudio, permiten esperar una incidencia de la entidad entre 10 y 20 por 1000 habitantes. Tercero, lo anterior debe ponderarse con la frecuencia de casos esporádicos y que constituyen la mayor parte de la casuística de enfermedad de Alzheimer, y con el aumento de la expectativa de vida que está experimentando la población colombiana. Todo lo anterior permite predecir una "catástrofe" epidemiológica para la población estudiada.

En estas circunstancias, nuestro grupo de estudio deberá abordar este problema con dos metas principales: la primera, continuar la búsqueda del gen mutado, para lo cual debemos estudiar el cromosoma 14, el 19 y ampliar la pesquisa del cromosoma 21; y la segunda, tratar de aplicar metodologías nuevas al diagnóstico, con el fin de acercarnos al pronóstico, al seguimiento y eventualmente al tratamiento de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

Las conclusiones generales que podemos sacar de este trabajo son las siguientes: existe un foco endémico de demencia tipo Alzheimer en el centro de Antioquia, dicho foco endémico se presenta con la característica de agregación familiar y la agregación familiar en estos grupos no es un hecho accidental y se demuestra la presencia de una fuerte carga genética dependiente de un gen mayor autosómico dominante que explica en un 85% la varianza fenotípica.

Existe un componente poligénico dependiente que explica en un 15% la varianza fenotípica de la entidad y que puede ser debido a la participación de otros genes, a factores ambientales o multifactoriales.

La mutación no parece estar en el cromosoma XXI como se ha demostrado en otros estudios.

Antioquia es un sitio privilegiado y único para estudios epidemiológico-genéticos de este tipo por la conformación familiar de hermandades numerosas.

Se advierte sobre la posibilidad del advenimiento de una epidemia silenciosa de demencia tipo Alzheimer dado los numerosos grupos familiares con edades inferiores a los 40 años en una enfermedad que es dependiente de la edad.

En el futuro se requiere la realización de estudios anatomopatológicos de algunos de los enfermos con la finalidad de confirmar la enfermedad de Alzheimer, investigar mutaciones en otros cromosomas asociados con Alzheimer familiar tales como el 14 y 19.

Se deben hacer estudios de histocompatibilidad para definir si se trata de tres familias o de un sólo grupo familiar. Se debe explorar la posibilidad de existencia de otros grupos familiares. Se debe buscar la posible participación de factores ambientales en la etiología de la enfermedad.

Se requiere la búsqueda de todos los casos dudosos y enfermos vivos para realizar estudios neurológicos, neuropsicológicos y paraclínicos.

Se sugiere iniciar un estudio de seguimiento neuropsicológico a los sujetos sanos con edades cercanas a los 40 o más años y con mayor riesgo, con el fin de detectar precozmente los casos afectados y eventualmente buscar posibilidades terapéuticas.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Antioquia por su patrocinio económico, al biólogo Alonso Martínez por su colaboración en la extracción de DNA y a las familias estudiadas que amablemente aportaron toda la información solicitada. Finalmente a la Dra. Mary Marazita del Departamento de Genética Humana del Colegio Médico de Virginia, por el programa de computador Pointer.

REFERENCIAS

1. Mohs RC, Breitner JCS, Silverman JM, Davis KL. Alzheimer's disease: morbid risk among first degree relatives approximates 50% by age 90. *Arch Gen Psychiatry* 1987; **44**: 405-408.
2. Breitner JCS, Silverman JS, Mohs RC, Davis KL. Familial aggregation in Alzheimer's disease: comparison of risk among relatives of early and late onset cases and among male and female relatives in successive generations. *Neurology* 1988; **38**: 207-212.
3. Farrer LA, O'Sullivan DM, Cupples LA, Crowdon JH, Myers RH. Assessment of genetic risk for Alzheimer's disease among first-degree relatives. *Ann Neurol* 1989; **25**: 485-493.
4. Farrer LA, Myers RH, Connor L, Cupples A, Crowdon JH. Segregation analysis reveals evidence of a major gene for Alzheimer's disease. *Ann J Hum Gen* 1991; **48**: 1026-1033.

5. Goate AM, Chartier-Harlin CM, Mullan M, Brown J. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991; **347**: 704-706.
6. Naruse S, Igarashi S, Aoki K, Kaneko A. Mis-sense mutation Val-Ile in exon 17 of amyloid precursor protein gene in Japanese familia Alzheimer's disease. *Lancet* 1991; **337**: 978-979.
7. Yoshioka K, Miki T, Katsuya T, Ogihara T, Sakaki Y. The 717 Val-Ile substitution in amyloid precursor protein in associated with familial Alzheimer's disease regardless of ethnic groups. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; **178**: 1141-1146.
8. Schellenberg GD, Payami H, Wijsman EM, et al. Chromosome 14 and late-onset familial Alzheimer's disease. *Am J Hum Genet* 1993; **53**: 1-10.
9. Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC, Yamaoka LH, Hung W-Y, Alberts MJ, Walker AP, et al. Linkage Studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 1991; **48**: 1034-1050.
10. Cornejo W, Lopera F, Uribe CS, Salinas M. Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. *Acta Med Colomb* 1987; **12**: 55-61.
11. Gómez-Mendoza HR, Bravo MLJ. Estudio de la estructura genética de la población de Santuario Antioquia, Medellín, Colombia; Universidad de Antioquia 1985; 93H.
12. Arcos OM, Bravo ML. Epidemiología genética de hendidura facial no sindrómica en la población de Antioquia, Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia 1992. W575.293A.675C(SN).
13. Parsons JJ. Antioqueño colonization in western Colombia. Berkeley: University of California Press. 1949.
14. Agudelo LE. Génesis del pueblo antioqueño. Bogotá DC: Era Cósmica ediciones. 1986.
15. Mesa-Bernal D. Polémica sobre el origen del pueblo antioqueño. Bogotá DC: Ediciones Fondo Cultural Cafetero, 1988.
16. Lalouel JM, Rao DC, Morton NE, Elston RC. A unified model for complex segregation analysis. *Am J Hum Genet* 1983; **35**: 816-826.
17. Lalouel JM, Morton NE. Complex segregation analysis with pointers. *Human Heredity* 1981; **31**: 312-321.
18. Rich SS, Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE. Complex segregation analysis of febrile convulsions. *Am J Hum Genet* 1987; **249**-257.
19. Marazita ML, Goldstein AM, Smalley SL, Spence MA. Cleft lip with or without cleft palate: reanalysis of a three-generation family study from England. *Genetic Epidemiology* 1986; **3**: 335-342.
20. Simpson SP. Estimating the ascertainment probability from the number of ascertainment per proband. *Human Heredity* 1983; **33**: 103-108.
21. Kamino K, Orr HT, Payami H, Wijsman EM, Alonso ME, Pulst SM, Anderson L, et al. Linkage and mutational analysis of familial Alzheimer's disease Kindreds for the APP gene region. *Am J Hum Genet* 1992; **51**: 998-1014.