

Cuando el Alzheimer llega antes de lo esperado: la mutación del gen *PSEN1*

Jesús Alberto Gutiérrez Brito
Diego Edgardo Casillas Arroyo
Jorge Hernández Bello

La demencia afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo, siendo el Alzheimer (AD) el tipo más común y representa entre el 50% y el 75% de los casos. Esta enfermedad provoca problemas de memoria y suele aparecer en personas mayores de 65 años. Sin embargo, existe una forma de Alzheimer de inicio temprano (EOAD) que afecta a personas menores de 60 años. Aunque no se conoce el número exacto de casos, se estima que entre el 2.5% y el 7.5% de los casos de demencia son de Alzheimer de inicio temprano. Esto significa que, de cada 100 personas con Alzheimer, entre 3 y 8 podrían tener la forma temprana de la enfermedad, lo que destaca la magnitud del problema [1].

Diferencias entre el Alzheimer y su forma de inicio temprano

En el EOA, las personas enfrentan problemas de memoria y síntomas como dolores de cabeza, movimientos involuntarios, dificultades para caminar y reflejos muy activos. Puedes pensar en la memoria como una caja de archivos que se desorganiza, lo que dificulta recordar información. Además, los movimientos involuntarios son como si una computadora tuviera un error y no funcionara bien.

Esta forma de Alzheimer avanza rápidamente, como un coche sin frenos. Se relaciona con cambios en los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2* que producen una proteína llamada APP. Cuando hay demasiada proteína en el cerebro, es como si la cocina se llenara de ingredientes desordenados, formando placas que dificultan el pensamiento y la memoria.

Una mutación genética es un cambio en el ADN que puede afectar cómo funciona un gen. En el caso del Alzheimer,

las mutaciones en los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2* provocan una acumulación excesiva de la proteína APP. Puedes pensar en APP como una fábrica que produce esta proteína, mientras que *PSEN1* y *PSEN2* son los supervisores del proceso. Cuando hay mutaciones, los supervisores pierden el control y se produce más proteína de la necesaria. Esta acumulación forma placas dañinas en el cerebro, acelerando el avance del Alzheimer de inicio temprano [2].

El EOAD tiene un patrón hereditario claro. Si uno de los padres tiene una mutación en alguno de los genes relacionados, hay 50% de probabilidad de que se transmita a sus hijos. Se han identificado unas 400 mutaciones, siendo las del gen *PSEN1* asociadas con síntomas inusuales y una aparición más temprana de la enfermedad [3].

Efectos fundadores: la conexión genética del Alzheimer en América Latina

En América Latina, países como Colombia, Puerto Rico, México y Cuba tienen muchos casos de Alzheimer de inicio temprano relacionados con mutaciones en el gen *PSEN1*. En Colombia, la mutación E280A provoca que la enfermedad aparezca alrededor de los 45 años; en Puerto Rico, la mutación G260A lo hace a los 55 años; y en México, la A431E causa un inicio a los 40 años. Estas mutaciones se nombran según los cambios en los aminoácidos de la proteína. Por ejemplo, en E280A, “E” indica el ácido glutámico en la posición 280, que se cambia a alanina “A”.

La alta presencia de mutaciones en ciertas regiones puede ser resultado de un “efecto fundador”, que reduce la variabilidad genética. Esto ocurre cuando una mutación se vuelve común en grupos aislados, ya que se transmite de generación en generación, especialmente entre descendientes de las primeras personas que la tuvieron. La tabla 1 muestra las mutaciones asociadas a Alzheimer de inicio temprano en diferentes países [3,4].

Tabla 1. Mutaciones en genes asociadas al Alzheimer de inicio temprano en diferentes países.

País	Mutación
Perú	PSEN-1_L153V
Puerto Rico y República Dominicana	PSEN-1_G206A
Chile	PSEN-1_M146I
Cuba	PSEN-1_L174M
México	PSEN-1_M146I PSEN-1_N135D PSEN-1_L171P PSEN-1_L235p
Colombia	PSEN-1_V94M PSEN-1_P117A
Brasil	APP_T714A PSEN-1_P117A PSEN-1_E184D
Argentina	PSEN-1_T119I PSEN-1_L166V
Uruguay, Paraguay, Bolivia, Ecuador, Venezuela, Panamá, Costa Rica, Nicaragua, Honduras, El Salvador, Guatemala y Haití	No reportadas

Mutación en *PSEN1* en los Altos Sur de Jalisco

En 2020, un estudio en los Altos Sur de Jalisco investigó el Alzheimer de inicio temprano asociado a la mutación A431E en el gen *PSEN1*. Los participantes, menores de 60 años con síntomas y familiares afectados, mostraron que la enfermedad comienza entre los 36 y 53 años, con un promedio de 42.5 años. La duración de la enfermedad es de 7 a 8 años, y la mayoría fallece alrededor de los 49.5 años [2].

Los síntomas más comunes son pérdida de memoria (76%), problemas para caminar (18%), dificultades con el lenguaje (3%) y problemas visoespaciales (3%) (figura 1). En los primeros dos años, el 30.8% de los pacientes solo presentaron un síntoma, lo que llevó a un diagnóstico correcto en solo el 60% de los casos, mientras que el 40% fueron diagnosticados con otras enfermedades. Durante el primer año, los pacientes aún

eran independientes, pero para el sexto año, el 89% había perdido su trabajo y más del 50% necesitaba ayuda para comer y cuidarse. Además, la migración hacia Estados Unidos podría dispersar esta mutación, complicando su detección y tratamiento en otras áreas [2].



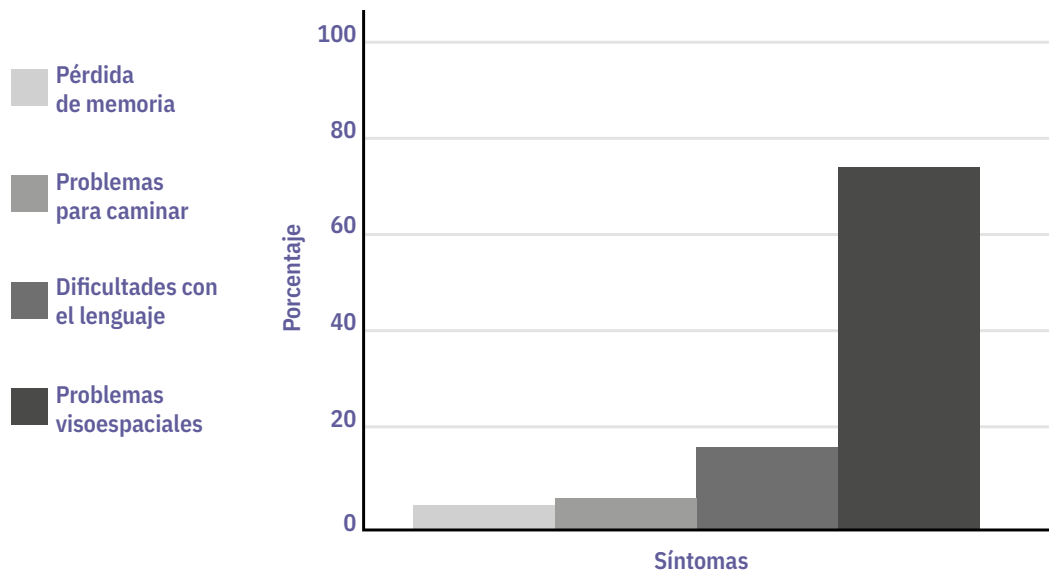


Figura 1. Síntomas comunes que se presentan en EOAD.

Percepciones y creencias sobre el Alzheimer de inicio temprano

Un estudio realizado en Los Ángeles, California, en 2019, con 123 participantes, de los cuales el 70% vivía en México, reveló diversas percepciones sobre la EOA [5]. El 72% pensaba que la pérdida de memoria era una parte normal de la vejez, mientras que menos de una cuarta parte creía que el EOAD se debía a “mala sangre”. El 60% consideraba que el estrés era un factor clave y el 57% pensaba que no había tratamiento disponible. Un dato sorprendente es que el 73% sentía vergüenza por tener un familiar con Alzheimer debido a su comportamiento en público. Además, el 19% pensaba que desarrollar la enfermedad era “voluntad de Dios” y el 27% creía que “solo Dios podía curar” a una persona con la enfermedad.

La mayoría de los participantes no había recibido asesoramiento genético de un especialista y comprendían poco sobre su propio riesgo. Sin embargo, después de recibir información, el 72.2% mostró interés en hacerse pruebas genéticas, y el 50% expresó interés en participar en investigaciones sobre el Alzheimer de inicio temprano [5].

Impacto del Alzheimer de inicio temprano en los cuidadores

El EOAD no solo afecta a los pacientes, sino también a sus cuidadores, quienes suelen sentir mucha ansiedad, estrés y tristeza. Esto puede causar problemas en sus relaciones personales, conflictos en la familia y dificultades económicas, especialmente si también tienen que cuidar a niños pequeños o dependen del paciente para su sustento. En un estudio, todos los cuidadores dijeron que su salud se vio afectada, incluso algunos enfrentaron enfermedades graves como cáncer y diabetes. La situación es aún más difícil si el cuidador es un familiar cercano que también sabe que tiene riesgo de desarrollar la enfermedad [4].

Barreras en el Alzheimer de inicio temprano

Lo más evidente es que muchas personas, incluso algunos médicos, no saben que el Alzheimer puede comenzar cuando aún se es joven. Esto puede resultar en diagnósticos equivocados o tardíos y en una atención médica poco comprensiva.

Imagina que alguien se siente muy cansado o confundido, y se piensa que solo es estrés o

falta de sueño. Esta falta de conocimiento sobre los síntomas del Alzheimer impide que tanto los pacientes como sus familias busquen ayuda a tiempo [5]. Además, muchos afectados no califican para asistencia gubernamental, pensión o jubilación debido a su edad [4].

Conclusiones

El Alzheimer de inicio temprano plantea un gran desafío para los pacientes, sus familias y cuidadores, especialmente en regiones como los Altos Sur de Jalisco, donde la mutación en *PSEN1* (A431E) es común. El diagnóstico es complicado debido a las barreras sociales y médicas, sumadas a la falta de conocimiento sobre la enfermedad y la estigmatización que la rodea, lo que dificulta el acceso a una atención adecuada. Los cuidadores también enfrentan una gran carga emocional y física. A pesar de estos retos, el aumento de las pruebas genéticas y los estudios clínicos está mejorando la comprensión y el manejo de la enfermedad. Es crucial seguir impulsando la concientización y el apoyo para mitigar su impacto y encontrar soluciones más efectivas.



Referencias

1. Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, Beecham G, Reitz C. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021 ene 19;21(2):4.
2. Dumois-Petersen S, Gallegos-Arreola MP, Magaña-Torres MT, Perea-Díaz FJ, Ringman JM, Figuera LE. Autosomal dominant early onset Alzheimer's disease in the Mexican state of Jalisco: High frequency of the mutation *PSEN1* c.1292C>A and phenotypic profile of patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020 dic;184(4):1023-9.
3. Llibre-Guerra JJ, Li Y, Allegri RF, Mendez PC, Surace EI, Llibre-Rodríguez JJ, et al. Dominantly inherited Alzheimer's disease in Latin America: Genetic heterogeneity and clinical phenotypes. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2021 abr;17(4):653-64.
4. Withers M, Cortez-Sanchez K, Herrera J, Ringman JM, Segal-Gidan F. "My backpack is so heavy": Experiences of Latino caregivers of family with early-onset Alzheimer's. *J Am Geriatr Soc.* 2021 jun;69(6):1539-47.
5. Withers M, Sayegh P, Rodríguez-Agudelo Y, Ernstrom K, Raman R, Montoya L, et al. A mixed-methods study of cultural beliefs about dementia and genetic testing among Mexicans and Mexican-Americans at-risk for autosomal dominant Alzheimer's disease. *J Genet Couns.* 2019 oct;28(5):921-32.

Jesús Alberto Gutiérrez Brito Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Diego Edgardo Casillas Arroyo Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Jorge Hernández Bello Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Contacto: jorge89_5@hotmail.com