



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA  
FACULDADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA

# Relación entre la enfermedad de Alzheimer monogénica y las mutaciones en el gen de la presenilina-2. Exposición de casos y revisión sistemática.

Anxo Manuel Minguillón Pereiro

**Título do TFG:** Relación entre Enfermedad de Alzheimer monogénica y las mutaciones en el gen presenilina-2. Exposición de casos y revisión sistemática.

**AUTOR:** Anxo Manuel Minguillón Pereiro

**TITOR:** Julián Álvarez Escudero

**COTITOR 1:** Manuel Arias Gómez

**COTITOR 2:** Juan Manuel Pías Peleteiro

**Departamento:** Neurología

**Curso académico:** 2019-2020

**Convocatoria:** 1º



## Índice

<b>1. Resumen/Resumo/Abstract.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Clínica.....</b>	<b>6</b>
<b>2.2 Diagnóstico.....</b>	<b>7</b>
<b>2.3 Tratamiento.....</b>	<b>9</b>
<b>2.4 Alzheimer monogénico.....</b>	<b>10</b>
<b>3. Descripción de los casos.....</b>	<b>11</b>
<b>3.1 Caso A.....</b>	<b>11</b>
3.1.1 Descripción y antecedentes.....	11
3.1.2 Evolución clínica.....	12
3.1.3 Exploraciones.....	12
3.1.4 Pruebas complementarias.....	13
3.1.5 Estudio genético.....	17
<b>3.2 Caso B.....</b>	<b>18</b>
3.2.1 Descripción y antecedentes.....	18
3.2.2 Evolución clínica.....	18
3.2.3 Exploraciones.....	18
3.2.4 Pruebas complementarias.....	19
3.2.5 Estudio genético.....	22
<b>4. Discusión conjunta de casos.....</b>	<b>22</b>
<b>5. Revisión sistemática.....</b>	<b>24</b>
<b>5.1 Material y métodos.....</b>	<b>24</b>
<b>5.2 Resultados.....</b>	<b>26</b>
<b>5.3 Discusión.....</b>	<b>33</b>
<b>5.4 Conclusiones.....</b>	<b>35</b>
<b>6. Agradecimientos.....</b>	<b>35</b>
<b>7. Bibliografía.....</b>	<b>36</b>

## 1. Resumen

### **1.1 Introducción:**

La enfermedad de Alzheimer (EA) monogénica tiene importantes implicaciones para el paciente y su familia dada la edad de inicio temprano y su herencia autosómica dominante. De estas, la causa menos frecuente es la debida a mutaciones en el gen que codifica para PSEN2. Nuestro objetivo es presentar dos nuevos casos de EA *PSEN2* en la población gallega, con hallazgos clínicos y de neuroimagen inhabituales en la literatura. Además, se realiza una revisión sistemática acerca de la relación entre EA y *PSEN2*.

### **1.2 Casos clínicos:**

Mujer de 69 (caso A) y 62 años (caso B) sin antecedentes personales notables. Ambas presentan un cuadro de deterioro cognitivo progresivo de predominio frontosubcortical y alteración conductual, que en 3 años avanza hacia una demencia grave. Se exponen estudios de laboratorio, TC cerebral, RM cerebral. PET-FDG cerebral y estudio genético.

### **1.3 Revisión sistemática:**

Llevada a cabo el 5/12/2019, en la base de datos *MedLine*, a través de *PubMed*, empleando los términos y los operadores booleanos siguientes: “Alzheimer’s disease” OR “AD” AND “Presenilin 2” OR “*PSEN2*”. Tras el posterior cribado, el número final fue de 67 artículos.

### **1.4 Resultados:**

Caso A: hallazgos principales: RM cerebral: notable leucoaraiosis de predominio frontal, atrofia frontotemporal de predominio izquierdo; PET-FDG: hipometabolismo frontal de predominio izquierdo. Estudio genético: mutación en gen *PSEN2*, rs 1289418102.

Caso B: hallazgos principales: RM cerebral: notable leucoaraiosis de predominio frontal, atrofia cortical temporal; PET-FDG: hipometabolismo frontal bilateral marcado. Estudio genético: mutación en gen *PSEN2*, rs 148238688.

Revisión de la literatura: Ofrece ciertos componentes clínico-fenotípicos comunes a las EA por mutaciones en *PSEN2*. Inicio tardío, en forma de fallos mnésicos progresivos, con relativa frecuencia de clínica psiquiátrica y/o crisis epilépticas. La penetrancia no es del 100%.

### **1.5 Conclusiones:**

La enfermedad de Alzheimer por mutación en *PSEN2* puede simular por edad de presentación, clínica y patrón metabólico una degeneración lobar frontotemporal.

La presencia de marcado daño vascular de pequeño vaso en pacientes sin factores de riesgo vascular clásicos sugiere una vinculación entre la mutación de *PSEN 2* y el daño vascular, posiblemente a través de un depósito amiloideo exacerbado.

## 1. Resumo

### **1.1 Introducción:**

A enfermidade de Alzheimer (EA) monoxénica ten importantes implicacións para o paciente e a súa familia dada a idade de inicio temperá e a súa herdanza autosómica dominante. Destas, a causa menos frecuente é a debida a mutacións no xen que codifica para PSEN2. O noso obxectivo é presentar dous novos casos de EA *PSEN 2* na poboación galega, con achados clínicos e de neuroimáxen inhabituais na literatura. Ademais, realizase unha revisión sistemática acerca da relación entre EA e *PSEN2*.

### **1.2 Casos clínicos:**

Muller de 69 (caso A) e 62 anos (caso B) sen antecedentes persoais notables. Ambas presentan un cadro de deterioro cognitivo progresivo de predominio frontosubcortical e alteración conductual, que en 3 anos avanza cara a unha demencia grave. Expóñense estudos de laboratorio, TC cerebral, RM cerebral. PET-FDG cerebral e estudio xenético.

### **1.3 Revisión sistemática:**

Levada a cabo o 5/12/2019, na base de datos *MedLine*, a través de *PubMed*, utilizando os termos e os operadores booleanos seguintes: “Alzheimer’s disease” OR “AD” AND “Presenilin 2” OR “*PSEN2*”. Tralo posterior cribado, o número final foi de 67 artigos.

### **1.4 Resultados:**

Caso A: achados principais: RM cerebral: notable leucoaraiosis de predominio frontal, atrofia frontotemporal de predominio esquerdo; PET-FDG: hipometabolismo frontal de predominio esquerdo. Estudio xenético: mutación no xen *PSEN2*, rs 1289418102.

Caso 2: achados principais: RM cerebral: notable leucoaraiosis de predominio frontal, atrofia cortical temporal; PET-FDG: hipometabolismo frontal bilateral marcado. Estudio xenético: mutación no xen *PSEN2*, rs 148238688.

Revisión da literatura: Ofrece certos compoñentes clínico-fenotípicos comúns ás EA por mutacións en *PSEN2*. Inicio tardío, en forma de fallos mnésicos progresivos, con relativa frecuencia de clínica psiquiátrica e/ou crisis epilépticas. A penetrancia non é do 100%.

### **1.5 Conclusións:**

A enfermidade de Alzheimer por mutación en *PSEN2* pode simular por idade de presentación, clínica e patrón metabólico unha dexeneración lobar frontotemporal.

A presenza de marcado dano vascular de pequeno vaso en pacientes sen factores de risco vascular clásicos suxire unha vinculación entre a mutación de *PSEN 2* e o dano vascular, posiblemente a través dun depósito amiloideo exacerbado.

## 1. Abstract

### **1.1 Introduction:**

Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease (EOAD) has important consequences for the patient and also for his family, mainly because of the early age of onset and its autosomal dominant inheritance. Among all, *PSEN2* mutations stand as the less frequent EOAD's cause. Our main goal is to report two new cases of *PSEN2*-EOAD in galician population, both of them with unusual clinical features and neuroimaging regarding the literature. In addition, a systematic review has been made in order to discern the relation between EOAD and *PSEN2*.

### **1.2 Case series:**

69 (case A) y 62 (case B) years old women with no remarkable pathological personal history. Both of them present a progressive cognitive impairment predominantly in frontosubcortical areas and also some conductual alterations, developing severe dementia within 3 years. We will expose laboratory studies, brain CT, brain MRI, brain FDG-PET and the genetics.

### **1.3 Systematic review:**

It was made on 5/12/2019 (DD/MM/YYYY), in *MedLine*, through *PubMed*, using the following terms and boolean operators: "Alzheimer's disease" OR "AD" AND "Presenilin 2" OR "*PSEN2*". After the subsequent screening, the final number of articles was 67.

### **1.4 Results:**

Case A: main findings: brain MRI: remarkable frontal leukoaraiosis, frontotemporal atrophy (especially in the left side); FDG-PET: frontal hypometabolism (especially in the left side). Genetics: *PSEN2* gene mutation, rs 1289418102.

Caso B: main findings: brain MRI: remarkable frontal leukoaraiosis, temporal cortical atrophy; FDG-PET: evident frontal hypometabolism in both sides. Genetics: *PSEN2* gene mutation, rs 148238688.

Systematic literature review: It offers some clinical and phenotypical aspects that are common to many *PSEN2*-EOAD. Late onset, most of them with mnesic mistakes, but also with psychiatric symptoms and seizures in a important number of patients. Penetrance seems to be incomplete.

### **1.5 Conclusions:**

*PSEN2* EOAD can simulate in so far as the age of onset, the clinical features and the metabolic pattern a frontotemporal lobe dementia.

The remarkable findings related with cerebral small vessel disease in these patients, who had no classic cardiovascular risk factor suggest a linkage between *PSEN2* mutations and small vessel disease, possibly through a massive amyloid accumulation.

## 2. Introducción

Actualmente, se considera que las cuatro grandes entidades que con más frecuencia causan demencia a nivel mundial son la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia de causa vascular, la demencia frontotemporal (DFT) y la demencia con cuerpos de Lewy. De todas ellas, la EA encabeza la lista rondando el 70% de los casos, aunque el porcentaje de EA puras es mucho menor, dada la alta frecuencia etiológica de un componente mixto (1).

Hoy en día, la Organización Mundial de la Salud estima que en torno a 50 millones de personas globalmente sufren demencia, con una incidencia de 10 millones de nuevos casos cada año. Las previsiones para 2030 y 2050 son desesperanzadoras; se cifran en 82 y 152 millones respectivamente.

Desde un punto de vista histórico, la primera descripción que tenemos de la EA data del año 1906, realizada por Alois Alzheimer y Gaetano Perusini en una paciente de 51 años, que comenzó a presentar episodios de pérdida de memoria e ideas delirantes. Recientemente, se ha reestudiado este caso y se ha demostrado que, a pesar de la temprana edad de inicio, no se trataba de una EA familiar monogénica (2).

Entre los factores de riesgo no modificables bien estudiados a día de hoy, encontramos la edad como el primero y más importante de todos ellos (Figura 1), el sexo femenino, los factores de riesgo vascular y diversos factores genéticos. Dentro de este último grupo, señalar que el gen de la apolipoproteína E (APOE) presenta tres polimorfismos distintos en homo o heterocigosis (E2,E3 Y E4); E3 es el más abundante en la raza caucásica; E4 aumenta el riesgo de padecer EA y E2 actúa como factor protector. Además, existen tres genes descritos -se describirán con detalle más adelante- cuyas mutaciones son causa de EA hereditaria.

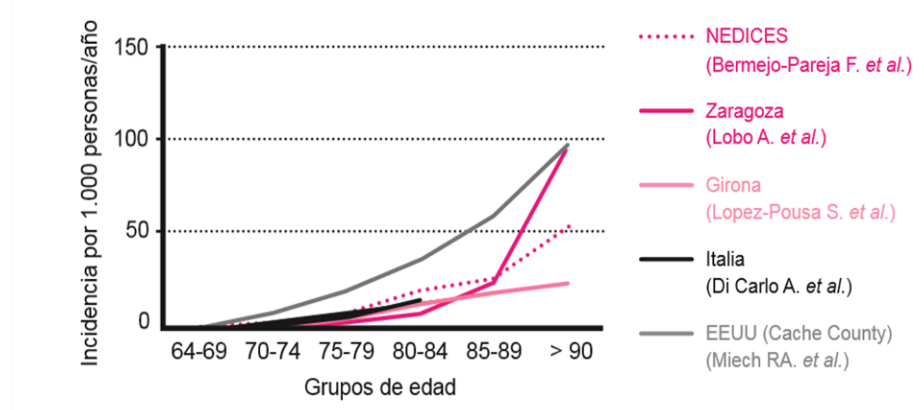


Figura 1 (3). Presentación de los datos sobre la incidencia de la demencia tipo EA, obtenido en algunos de los estudios más relevantes realizados en España, Europa y Estados Unidos.

Múltiples estudios describen siete principales factores de riesgo modificables, y se estima que hasta el 50% de los casos de la enfermedad pueden ser atribuidos a alguno de ellos: diabetes, hipertensión arterial, obesidad, consumo de tabaco, sedentarismo, depresión y bajo nivel educativo (4).

En los estudios neuropatológicos se observa, a nivel macroscópico, atrofia cortical y dilatación ventricular, y, a nivel microscópico, acúmulo extracelular de proteína A $\beta$  ( $\beta$ -amiloide) en forma de placas seniles y de proteína TAU hiperfosforilada en forma de ovillos intracelulares, acompañados de una masiva pérdida de conexiones sinápticas y muerte neuronal.

## **2.1 CLÍNICA**

El cuadro clínico de la EA es un continuo progresivo que actualmente podemos dividir, de forma teórica y académica, en dos fases: preclínica (únicamente presentan marcadores sin sintomatología) y clínica. En la primera, el paciente, en un proceso auto perceptivo, nota las primeras pérdidas acompañadas de disminución en el rendimiento diario que llevaba hasta ese momento (lo que viene a denominarse “quejas subjetivas”). Se ha demostrado una mayor frecuencia de depósitos amiloideos en el cerebro de estos pacientes en comparación con otros de su misma edad sin estas quejas subjetivas (3).

Se inicia la fase clínica con el período prodrómico, momento en el que aparece más frecuentemente alteración de la memoria episódica en forma de despistes, olvidos o anomias reiteradas, a lo que llamamos DCL (deterioro cognitivo leve) que no es específico de EA y puede clasificarse en función del número de funciones cognitivas afectadas (uni o multidominio) y si muestra o no alteración de la memoria (mnésico o no); de todos estos, el que más probabilidad tiene de progresar a una EA es el DCL mnésico multidominio. No es infrecuente que estos primeros síntomas aparezcan acompañados de cambios afectivos o conductuales leves (3).

Con la progresión de la patología, la afectación inicial del hipocampo se extiende a otras regiones (corticales y asociativas), provocando múltiples déficits cognitivos, que llevan a un deterioro cognitivo moderado-grave, en el que aparece una sintomatología predominantemente neuropsiquiátrica (1). Aunque la demencia asociada a EA es muy heterogénea, la presentación amnésica característica se calcula que se da en un 70% de los casos; el porcentaje restante, se asocia a menor frecuencia de APOE de tipo E4 y una mayor atrofia cortical (5). La Sociedad Española de Neurología clasifica este grupo “no amnésico” en cuatro clases en función de la afectación predominante: afectación prominente del lenguaje, alteración visuoperceptiva prominente, afectación conductual/disejecutiva y los que se acompañan de síndrome corticobasal.

En algún momento del curso de la enfermedad, los pacientes se vuelven parcialmente dependientes en muchas tareas y actividades (desde las más complejas hasta las más básicas)

hasta verse completamente incapacitados para el aseo y las interacciones sociales. El pronóstico en términos de esperanza de vida es de 5 -10 años desde el diagnóstico y la causa de muerte más frecuente son las infecciones, generalmente respiratorias.

## 2.2 DIAGNÓSTICO

En la actualidad, los criterios diagnósticos más usados, a nivel mundial, son del IWG (International Working Group en su segunda publicación de 2014) y los de la NIA-AA (National Institute of Aging – Alzheimer’s Association) estadounidense de 2011. De forma resumida, el diagnóstico de EA se sustenta fundamentalmente en la detección lo más temprana posible de esta clínica que hemos visto y los hallazgos externos, unidos a una serie de pruebas complementarias, generalmente de imagen, analíticas y neuropsicológicas.

Con la tomografía computarizada (TC), además de excluir múltiples diagnósticos diferenciales (por ejemplo, neoplásicos o vasculares), podremos objetivar y cuantificar la atrofia cerebral y la dilatación ventricular que se irán haciendo más evidentes con el avance de la enfermedad.

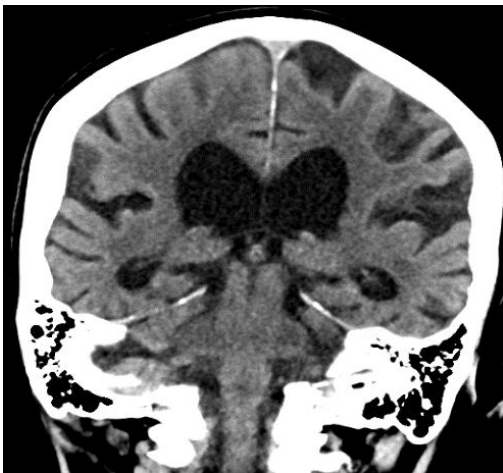


Figura 2 (Cortesía de A.Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 33753) donde se muestran los hallazgos típicos en la EA avanzada.

La resonancia magnética (RM), que representa el *gold standard* en la neuroimagen estructural en la EA, nos muestra con mayor objetividad la atrofia local, sobre todo del hipocampo, y además facilita la detección de microhemorragias de pequeñas lesiones vasculares localizadas en la sustancia blanca.

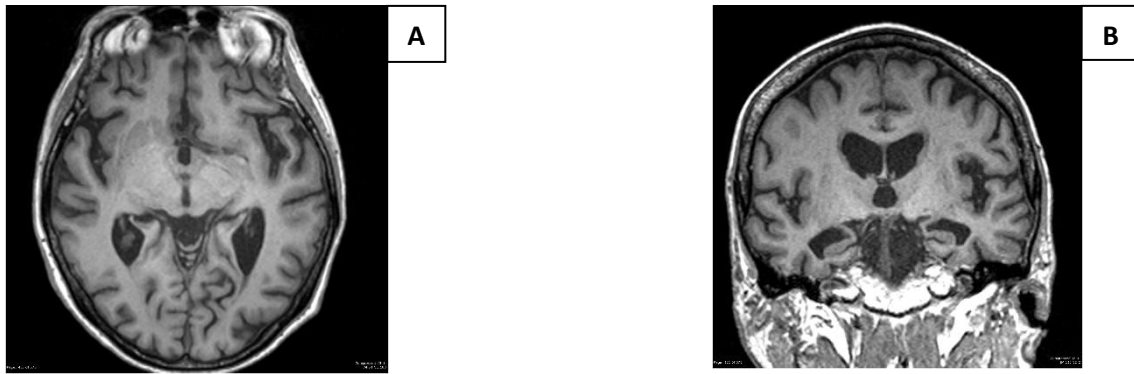


Figura 3 (Imágenes cortesía de A.Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 2219). A: corte axial, que muestra leve atrofia de predominio temporo-parietal. B: corte coronal, óptimo para valorar atrofia hipocampal.

En la imagen de la tomografía por emisión de positrones, utilizando 18-fluorodeoxiglucosa como radiotrazador ( $^{18}\text{F}$ FDG -PET) la EA da lugar a hipometabolismo de inicio temporal medial y que avanza hacia el lóbulo parietal, así como hipometabolismo precoz de predominio cingular posterior; si se fusiona con el estudio de RM, la localización se torna más precisa.

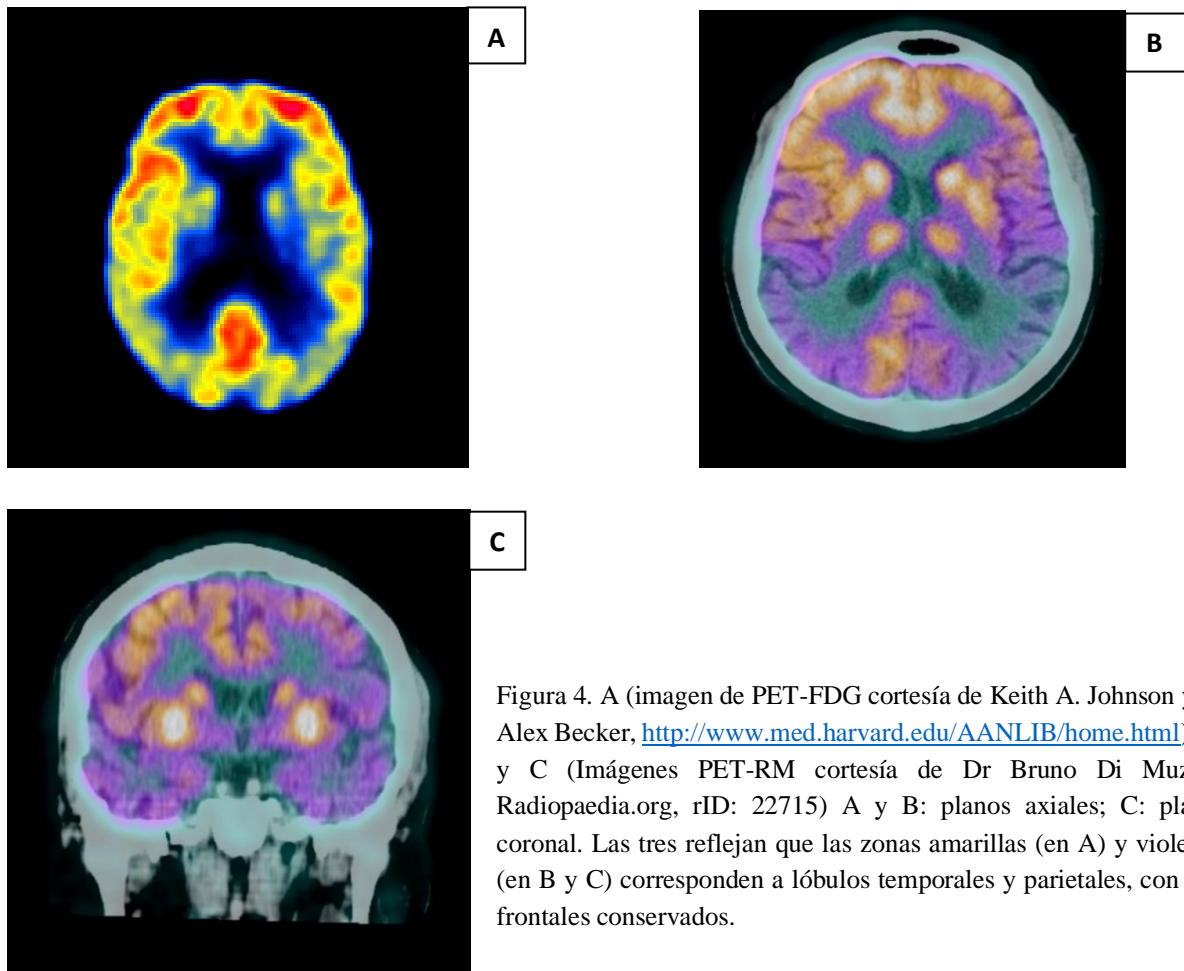


Figura 4. A (imagen de PET-FDG cortesía de Keith A. Johnson y J. Alex Becker, <http://www.med.harvard.edu/AANLIB/home.html>). B y C (Imágenes PET-RM cortesía de Dr Bruno Di Muzio, Radiopaedia.org, rID: 22715) A y B: planos axiales; C: plano coronal. Las tres reflejan que las zonas amarillas (en A) y violetas (en B y C) corresponden a lóbulos temporales y parietales, con los frontales conservados.

Los pacientes con EA presentan un líquido cefalorraquídeo (LCR) con celularidad, glucosa y proteínas normales, en el que lo más relevante son niveles disminuidos del péptido  $\beta$ -amiloide-42, por depósito en las placas seniles, y un aumento de la proteína TAU total y fosforilada (fosfo- $\tau$ ), en relación con la pérdida neuronal y con la degeneración neurofibrilar respectivamente. Este perfil analítico tiene para el diagnóstico una sensibilidad y especificidad cercana al 90% y un valor predictivo positivo (VPP) muy alto, cercano al 100% (1). El estudio del LCR es de utilidad en pacientes con un inicio presenil y en casos de EA atípica; no se recomienda su utilización como único apoyo al diagnóstico en pacientes con demencia EA típica (5).

### **2.3 TRATAMIENTO**

En lo que se refiere a la prevención de la propia enfermedad, así como en el retraso del inicio del deterioro cognitivo, múltiples investigaciones han constatado que juegan un papel neuroprotector las actividades estimulantes de la cognición como diversos entrenamientos diarios (6). Por otra parte, un nivel educacional bajo, como ya hemos comentado más arriba, constituiría un factor de riesgo, probablemente asociado al adelanto del inicio clínico de la enfermedad al existir una menor reserva cognitiva disponible.

Los tratamientos farmacológicos aprobados actualmente para la EA pertenecen a dos grupos; en fases leves y/o moderadas, se utilizan los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) (rivastigmina, donepezilo y galantamina), que aumentan la disponibilidad sináptica de este neurotransmisor. Mitigan temporalmente los fallos cognitivos, como las alteraciones mnésicas, aunque de forma relativamente subjetiva, ya que en varios estudios (detallados en las Guías de Práctica Clínica sobre la atención integral a los pacientes con EA del Ministerio de Sanidad) que toman como baremo la prueba ADAS-Cog, la mejoría objetiva es pequeña. En estadios más avanzados, y generalmente en combinación con un IACE, se prescribe memantina, un antagonista del receptor NMDA, que decrece la acción excitotóxica del glutamato. Múltiples estudios demostraron la seguridad y la relativa eficacia de estos fármacos en la EA (7).

Los antidepresivos y los antipsicóticos (sobre todo atípicos), son muy empleados para controlar los síntomas de tipo afectivo, conductual (agitación o agresividad) y los trastornos del ciclo sueño-vigilia, que con frecuencia afectan la calidad de vida del paciente con EA en algún momento de su evolución. Los antipsicóticos más empleados son la quetiapina y la risperidona, y como antidepresivos la trazodona y los ISRS.

Se consideran muy útiles las terapias no farmacológicas, basadas en estimulación cognitiva, estimulación electrofisiológica y ejercicio físico, sin olvidar la búsqueda de las circunstancias idóneas en el ambiente del paciente. Todas ellas poseen cierta capacidad de producir cambios neurobiológicos en el paciente y la mayoría sin producir ningún efecto secundario.

## **2.4 ALZHEIMER MONOGÉNICO**

La EA causada por mutación en un único gen se transmite a la descendencia con una herencia de tipo autosómica dominante (ORPHA:1020), y posee una penetrancia cercana al 100%. ORPHANET cifra su prevalencia en 1-9/100.000 casos. Cuando se diagnostica un caso, el consejo genético ha de ofertarse siempre a los familiares.

Si tomamos como criterio único la edad de inicio sintomático, dividimos la EA en de inicio precoz (EOAD por sus siglas en ingles) y de inicio tardío (LOAD), estableciendo la frontera en los 65 años. Aproximadamente un 2-10% del total de pacientes pertenecen al primer grupo. Las formas con herencia autosómica dominante, con una proporción estimada de menos de 1% en el total de enfermos, se calcula que causan un 5-10% de los EOAD (8).

A día de hoy, se han descrito mutaciones en tres genes que pueden dar lugar a EA: *APP* (proteína precursora de amiloide), *PSEN 1* (presenilina 1) y *PSEN 2* (presenilina 2), todos ellos con implicaciones directas o indirectas en la cascada amiloidea (Tabla 1).

Gen	Localización	Contribución al EOAD	Edad debut (años)
<i>APP</i>	21q21.2	≤5%	40-60
<i>PSEN 1</i>	14q24.3	≥50-75%	30-58
<i>PSEN 2</i>	1q31-q42	≤1%	45-88

Tabla 1. Origen: (9). Exposición de las características básicas de los tres genes implicados (localización en el genoma humano, su porcentaje de contribución a la EOAD y la edad a la que con mayor frecuencia se inicia la sintomatología de la enfermedad).

Fue entre los años 1991 y 1995 cuando diversas investigaciones constataron la relación entre la variante autosómica dominante monogénica de la EA y estos tres genes. En el caso concreto de *PSEN2*, fue el último, en 1995 (10). La enorme importancia de este descubrimiento no radica tanto a nivel epidemiológico, pues no representan más que un 1% de los casos, si no en la información que ha proporcionado sobre la fisiopatología, reafirmando la hipótesis de la cascada amiloidea y potenciando el desarrollo de recientes líneas de investigación, focalizadas sobre todo en nuevos tratamientos (11).

Por su involucración en la síntesis de amiloide, mutaciones patogénicas en estos tres genes producen un aumento de los péptidos A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42; este último es el más abundante en las placas extracelulares de la EA por su alta tendencia a la agregación. En el caso del *APP*, este codifica una proteína transmembrana del mismo nombre, lo que hará que aumente el sustrato (la proteína precursora de amiloide). En las de *PSEN1* y *PSEN2*, por alteraciones en el complejo que escinde a la proteína APP, en concreto en el sitio catalítico de la  $\gamma$ -secretasa. Estos cambios provocarán que la proteólisis anormal de la APP ocasione una acumulación de péptidos A $\beta$  resultantes de distinto número de aminoácidos, siendo el más abundante el A $\beta$ 42; que es el que en mayor medida ejercerá múltiples efectos tóxicos a nivel neuronal, de manera directa o iniciando la cadena neurodegenerativa.

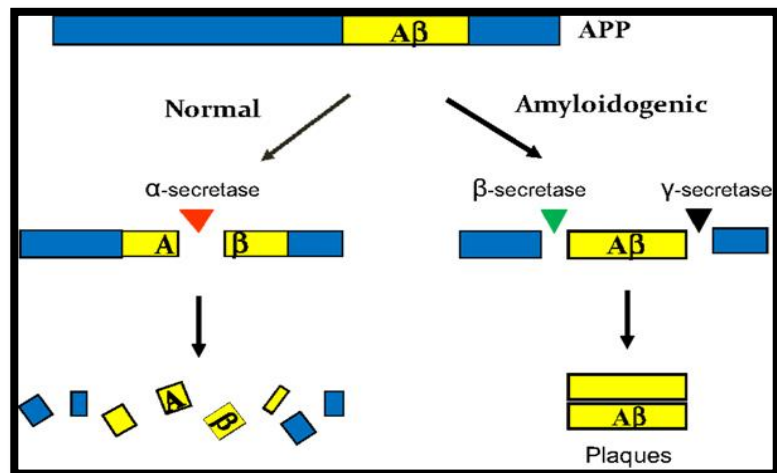


Figura 5 (12). Esquema explicativo.

### 3. Descripción de los casos

#### 3.1 CASO A

La paciente del caso A representa un caso singular de demencia de inicio tardío, por la clínica de rápida progresión, las diferentes pruebas de imagen sugerentes de DFT y el resultado del estudio genético que a continuación se exponen.

##### 3.1.1 Descripción y antecedentes.

Mujer de 69 años en el momento que acude por primera vez a consulta de neurología por la sintomatología que nos ocupa. Nacida de un parto sin complicaciones, es hija única y con estudios hasta los 14 años, trabajando fuera del país en algunos períodos. Sin antecedentes de la esfera neurológica, salvo cefaleas episódicas desde hace años, de perfil migrañoso. No relata eventos cardiovasculares previos de ningún tipo. No tiene hijos ni familiares directos vivos. No refiere hábitos tóxicos a excepción de un consumo de tabaco durante 25 años en décadas previas, que ya ha abandonado. A parte lo referido, no presenta otros factores de riesgo vascular conocidos.

### 3.1.2 Evolución clínica

La sintomatología con la que se presenta en su primera visita, a principios de 2017, se concreta en frecuentes olvidos y desconexiones en las conversaciones, así como episodios de desorientación, tanto en las esferas de espacio como de persona. La hipótesis diagnóstica inicial fue la de un trastorno atencional en el contexto de un síndrome ansioso-depresivo.

Un año después, sus interacciones e intervenciones sociales se ven reducidas a unas pocas palabras; no cocina, no gestiona sus recursos y necesita ayuda para elegir la ropa. Además, presenta cierta irascibilidad e impulsividad ante estímulos menores.

En los próximos dos años, progresan rápidamente en frecuencia e intensidad los fallos mnésicos, por lo que es incapaz de retener cualquier nueva información. Continúa realizando tareas sencillas, pero ha disminuido la deambulacion fuera de casa.

Necesita pañal, de día y noche, por incontinencia urinaria, aunque mantiene habilidades de higiene básicas en el baño. Presenta de forma clara y continua una risa inapropiada y un estado de ánimo extremadamente afectivo, así como puntuales brotes de enfado sin justificación aparente. Se constata en términos generales, un deterioro evidente y progresivo en estos 3 años.

### 3.1.3 Exploraciones

En la exploración neurológica inicial de la paciente, destaca la existencia de reflejos regresivos (palmomentoniano y prénsiles derechos). La restante exploración se encuentra en la normalidad.

La exploración neuropsicológica realizada al inicio del proceso muestra:

- MMSE de 21 puntos totales (OT 1/5, OE 4/5, Fijación 3/3, Cálculo 4/5, Memoria 0/3, Lenguaje y órdenes 9/11). Carencias principales en orientación y memoria episódica, así como en comprensión y realización de órdenes.
- En las pruebas de nominación de objetos e imágenes, responde adecuadamente, aunque al igual que durante la ejecución del Mini Mental Test, la paciente presenta llanto continuo y múltiples bloqueos y vacilaciones.

Se observa en suma una afectación global, tanto frontosubcortical (atención, cálculo) como cortical (desorientación de predominio temporal, déficit mnésico episódico anterógrado, praxia grafomotora).

Dos años y medio después, se realiza una nueva exploración neuropsicológica reglada, utilizando diversas escalas y tests, buscando una valoración integral del estado de la pacientes, incluyendo su calidad de vida (Blessed) o el grado de sintomatología psiquiátrica (NPI de Cummings o Escala de Yesavage). De todas ellas, podría decirse que la más completa y adecuada es la ADAS Cog, muy eficaz en el seguimiento de la progresión del deterioro cognitivo.

- MMSE: 0/30
- Cuestionario de Reserva Cognitiva (CRC): 11/25
- Escala de demencia de Blessed: 4,5/8
- NPI de Cummings (Neuropsychiatric Inventory): 0,08/1
- Yesavage 15 (Escala de depresión geriátrica): 1/15
- SPAN Dígitos directos: 4
- SPAN Dígitos inversos: 0
- ADAS Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale): 34/70

En este último, la puntuación podría no parecer tan alta como cabría esperar, esto se debe a que algunos apartados no pudieron ser correctamente evaluados por circunstancias de la propia paciente. No obstante, las habilidades para el recuerdo de palabras, la nominación, praxis constructiva e ideacional, órdenes y orientación son prácticamente nulas.

De todos estos datos se estima un deterioro global grave de todas las funciones cognitivas, con carencias profundas para la expresión y la comprensión. Asimismo, las alteraciones conductuales son menores, fundamentalmente apatía y ansiedad ante la ausencia de cuidador. De la misma forma, no presenta delirios ni alucinaciones.

#### 3.1.4 Pruebas complementarias.

En la TC cerebral, realizada en 2017, se observa una leucoaraiosis moderada (cuantificada como un grado II en la escala de Fazekas) y una atrofia cortico-subcortical leve-moderada. Llama la atención la relativa preservación hipocampal (otorgamos un grado 1-2 en la escala MTA) y parietal posterior (corresponde a un grado 0-1 en la escala de Koedam). Existe asimismo atrofia focal perisilviana de predominio izquierdo. Posteriormente se solicita la prueba de la RM, así como el PET.

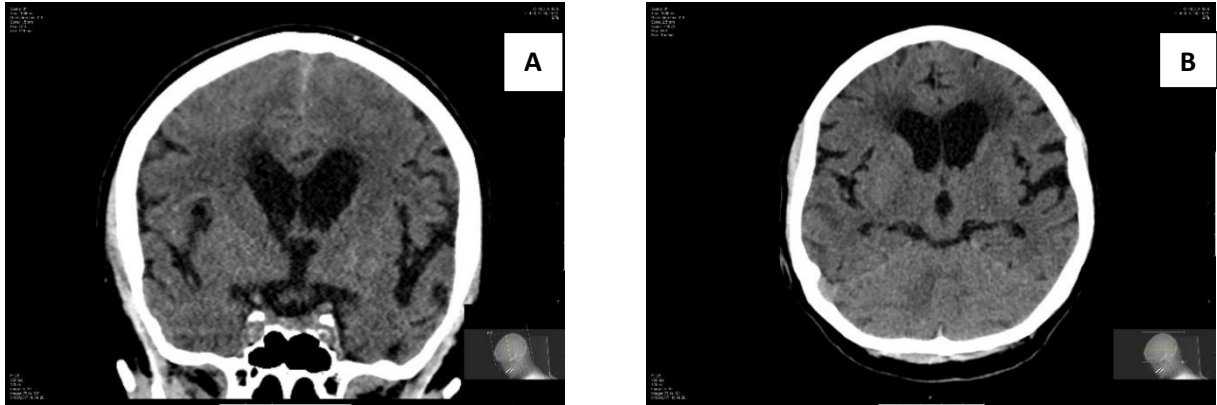


Figura 6. Planos coronales que muestran los hallazgos macroscópicos comentados anteriormente.

En cuanto al estudio de RM, realizada a finales de 2018, se objetivan y cuantifican los siguientes parámetros:

- GCA (*General Cortical Atrophy*): 1-2
- Koedam (Escala para valoración del grado de atrofia parietal posterior): 0-1
- MTA (Escala de atrofia del lóbulo temporal medial): 2-3 bilateral

Lo que se traduce en una atrofia cerebral cortical perisilviana y frontotemporal de predominio izquierdo (como vemos en la imagen) y una progresión muy notable de la atrofia hipocampal. Por otra parte, no se encuentra atrofia parietal posterior significativa.

- Fazekas (Escala para valoración de lesiones en sustancia blanca): 3

Compatible con extensas lesiones marcadamente confluentes y asimétricas en sustancia blanca cerebral de lóbulos frontales, así como halo grueso de hiperseñal periventricular compatibles con leucoaraiosis avanzada, en relación con un daño vascular intenso.

Asimismo, se constata un agrandamiento del sistema ventricular supratentorial (con abalnamiento del tercer ventrículo, astas frontales redondeadas y acueducto de Silvio hipointenso), ángulo calloso de 70° (comprendiendo la normalidad entre 100°-120°), y obliteración de los espacios subaracnoides parasagittales.

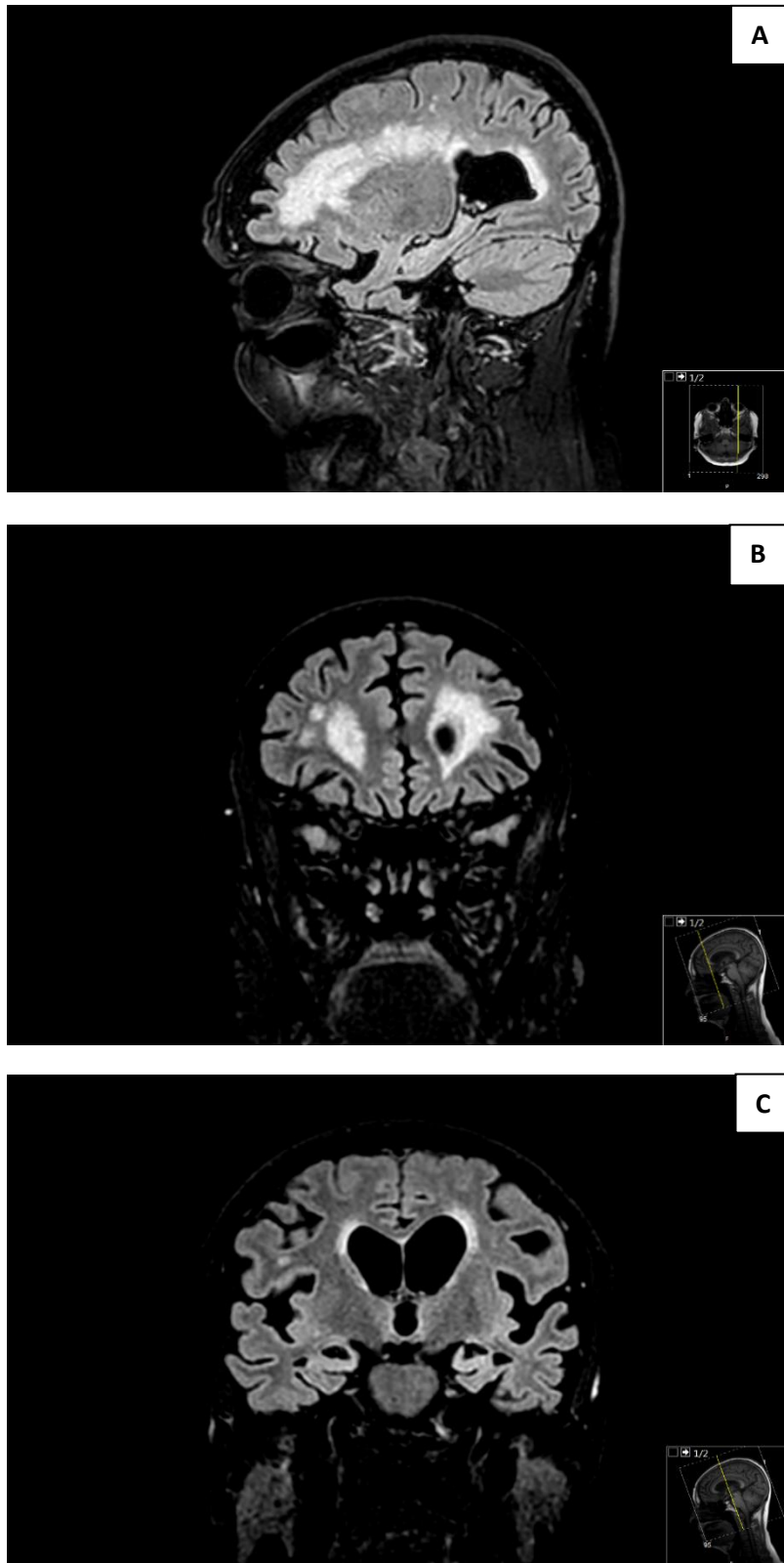
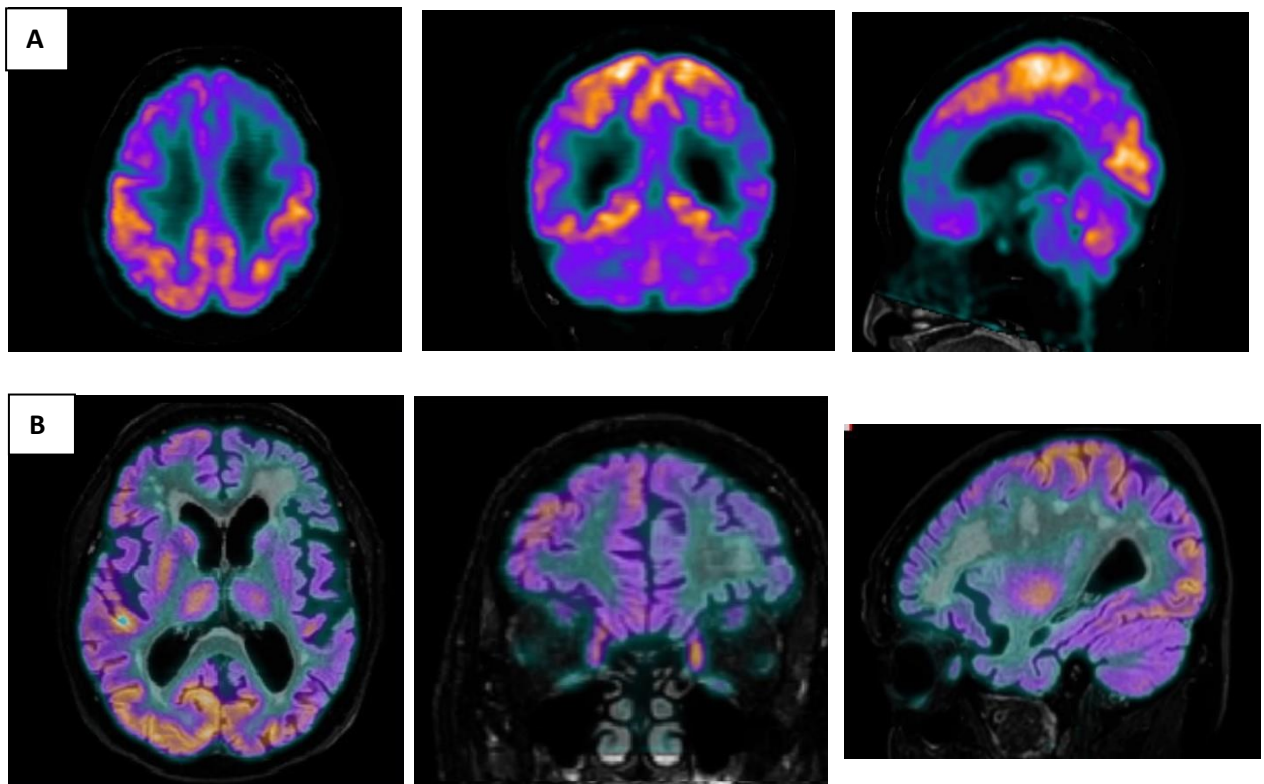


Figura 7. Imágenes de RM. A (Plano sagital), B y C (Planos coronales). Reflejan lo antes expuesto, llamando la atención principalmente la fuerte hiperintensidad localizada en ambos frontales.

Por último, en relación con el  $^{18}\text{F}$ FDG-PET, en los múltiples cortes obtenidos se objetiva varias alteraciones de importancia para lo que nos ocupa: En primer lugar, un hipometabolismo cortical frontal con grave afectación del lado izquierdo, lo que concuerda con lo comentado anteriormente en la RM; de la misma forma un ligero hipometabolismo cortical temporal izquierdo. Leve asimetría metabólica en tálamos y estriados. Es importante remarcar que no se aprecian defectos metabólicos en las zonas occipitales, parietales o temporales (a excepción de la parte anterior del lóbulo izquierdo).

Para ilustrar estas observaciones se adjuntan cortes axiales, coronales y sagitales (Figura 8); en la primera fila de PET-FDG simple. En la segunda fila de la imagen multimodal fusionada por software de PET y RM (muy ilustrativa de esa relación entre el daño anatómico-vascular y la consecuencia metabólico-funcional). Por último, en la tercera fila, se muestra la técnica SPM (*Statistical Parametrical Mapping*), que realiza un análisis comparando uno por uno los distintos vóxels en los que se divide previamente el cerebro de la paciente con los vóxels de un cerebro control no afectado. El procesado de estos datos nos permite obtener el mapeado de las regiones más alteradas, coincidiendo con los datos que venimos aportando hasta el momento.



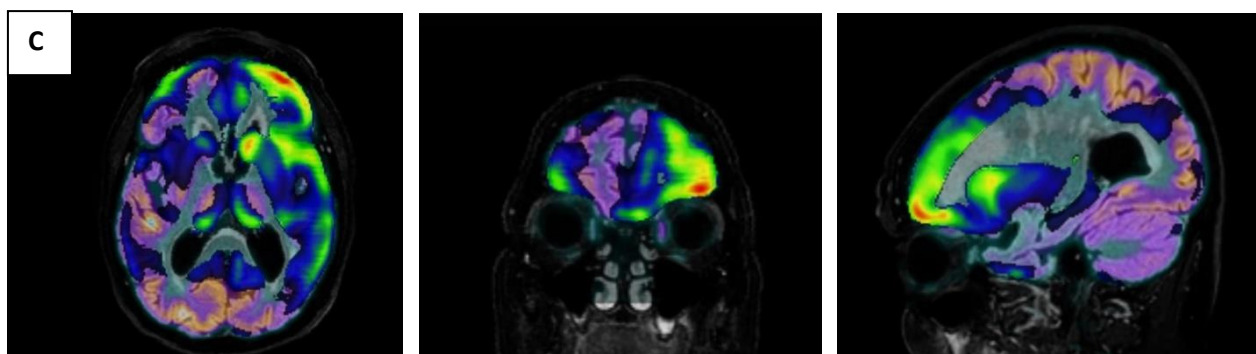


Figura 8. De izquierda a derecha, planos axiales, planos coronales y planos sagitales. Si comparamos A y B con la Figura 4, veremos que la distribución anatómica por lóbulos de las zonas violetas no coincide con el patrón habitual de la EA. En cuanto a las imágenes C, la mayor densidad en forma de color rojo y amarillo, que representa mayor daño, se encuentra en el lóbulo frontal izquierdo.

### 3.1.5 Estudio genético

En 2018 se solicitó un estudio genético orientado hacia la búsqueda de factores relacionados con el desarrollo de DFT y EA, siendo la principal sospecha clínica la de una DFT, que incluyó la búsqueda de mutaciones mediante secuenciación NGS de los siguientes genes: *APOE*, *APP*, *C9orf72*, *CHCHD10*, *CHMP2B*, *CSF1R*, *FUS*, *GRN*, *HNRNPA1*, *HNRNPA2B1*, *HTRA1*, *ITM2B*, *MAPT*, *NOTCH3*, *NPC1*, *NPC2*, *PLA2G6*, *PRKAR1B*, *PRNP*, *PSEN1*, *PSEN2*, *SNCA*, *SNCB*, *SQSTM1*, *TARDBP*, *TBKI*, *TREM2*, *TUBA4A*, *UBQLN2* Y *VCP*. La región codificante de los genes que comentaremos a continuación presenta una cobertura de análisis del 100%.

Como resultado de esta prueba, se obtienen los siguientes hallazgos que resultan de interés:

- En el gen *C9orf72*, que representa en España una de las alteraciones moleculares más frecuentes causante de DFT (y de esclerosis lateral amiotrófica - ELA) (13), el número de repeticiones de GGGGCC se encuentra dentro del rango de normalidad.
- En el gen *APOE*, se encuentra el genotipo *APOE* E3/E4, que se asocia en heterocigosis como este caso a un mayor riesgo de desarrollo de EA, aunque con menor Odds Ratio que si estuviese en homocigosis (E4/E4).
- En el gen *PSEN2*, se identificó una delección de dos nucleótidos en el intrón 11 que altera el sitio aceptor del splicing del exón 12 y previsiblemente produce el “salto” de dicho exón durante el procesamiento del gen. Esta mutación se encuentra en las bases de datos como rs1289418102 (referencia numérica en dichas bases para el SNP en cuestión) y es extremadamente rara (0.0009%). Aunque no es una de las ya descritas en la literatura

como causante de EA monogénica o Alzheimer tipo 4 (OMIM 606889), dicha mutación es informada como patogénica (alta probabilidad).

## **3.2 CASO B**

### *3.2.1 Descripción y antecedentes*

Mujer de 62 años en el momento de la primera consulta en neurología cognitiva, ama de casa. Escolarización por un tiempo aproximado de 10 años. La reserva cognitiva es media, pues, aunque sus estudios son bajos, la estimulación cognitiva era adecuada, en forma de juegos intelectuales o lecturas complejas. Sin antecedentes personales, salvo hipercolesterolemia bien controlada con estatinas. No refiere hábitos tóxicos. Como antecedentes familiares destacan demencia no filiada a edad muy avanzada en su padre, y una hermana diagnosticada de Enfermedad de Parkinson.

### *3.2.2 Evolución clínica*

El primer contacto con la paciente se produce en 2014 por una dificultad para encontrar palabras de 2 años de duración, en torno a sus 60 años. Rápidamente se afecta también la fluencia del lenguaje, respondiendo únicamente con monosílabos y frases hechas. No presenta otros déficits cognitivos ni funcionales notables a excepción de una impulsividad aumentada.

En el transcurso del año siguiente, el deterioro global aumenta, incluyendo incontinencias urinarias ocasionales, abandono de la mayoría de las tareas o actividades cotidianas y aparición de hilaridad inapropiada, hiperfagia y también mayor inadecuación social.

Dos años más tarde, la paciente necesita ser vestida y llevada al baño. Empeora notablemente en las capacidades motoras siendo desplazada en silla de ruedas. Canta o grita de forma inadecuada y se muestra patológicamente afectiva dando besos o agarrando a desconocidos. Según avanza el tiempo termina en un mutismo completo, conservando una sonrisa social. No presentó alucinaciones de ningún tipo ni ideas delirantes.

### *3.2.3 Exploraciones*

La exploración neurológica inicial era normal, salvo por la presencia de reflejos regresivos prensil bilateral y palmomentoniano derecho. A los dos años y medio de la primera visita, muestra un empeoramiento motor con rigidez muscular generalizada de predominio en

miembros superiores. Asimismo, se constatan fasciculaciones en la musculatura de ambos antebrazos y brazos, pero ausentes en lengua u otros territorios.

No presenta amiotrofia en ninguna región ni déficits de fuerza o alteraciones sensitivas. Tampoco asimetrías faciales ni otro tipo de afectación de pares craneales. Existe dificultad para valorar los reflejos tendinosos por escasa colaboración, sin embargo, impresionan de vivos.

En cuanto a la exploración neuropsicológica en la primera consulta, la paciente recuerda su edad, aunque no su año de nacimiento. Está orientada en espacio, pero no en tiempo. Presenta una capacidad de lectura correcta. La fijación en memoria reciente ligeramente disminuida. Comete múltiples errores de cálculo y de reconocimiento. Fluencias semánticas y fonéticas casi nulas.

En una segunda exploración neuropsicológica (llevada a cabo a mediados de 2017), destaca el completo mutismo de la paciente, no contestando verbal ni gestualmente a las preguntas más sencillas. En este momento de la enfermedad, es dependiente para cualquier tarea de la vida cotidiana, tanto básicas como instrumentales; su familia informa que no responde a su nombre y que está permanentemente desorientada incluso en lugares familiares, incluyendo su propio domicilio.

Dadas las limitaciones en la exploración derivadas del mutismo, únicamente se valoran las siguientes escalas:

- GDS (*Global Deterioration Scale*): 6/7
- CDR (*Clinical Dementia Rating*): 3/3
- CRC (Cuestionario de Reserva Cognitiva): 10/25
- Escala de demencia de Blessed AVD: 8/8
- Escala de Blessed Conducta: 9/9
- NPI de Cummings (*Neuropsychiatric Inventory*): 0,08/1

Las dos primeras permiten una evaluación completa del deterioro cognitivo, habiendo demostrado una buena correlación entre ambas pruebas. Como dijimos anteriormente, apoyándonos en la CRC, la reserva intelectual es media. La NPI refleja la inexistencia de sintomatología psiquiátrica franca (delirios, alucinaciones...) aunque sí puntúa en apartados dedicados a desinhibición o apatía (Escala de Conducta de Blessed).

#### 3.2.4 Pruebas complementarias

En las imágenes de TC, realizado en 2016, lo que más llama la atención es una moderada hipodensidad en la sustancia blanca periventricular a nivel frontal y pequeñas zonas hipodensas

bilaterales en la región interpolar, compatibles con patología de pequeño vaso y lesiones isquémicas crónicas.

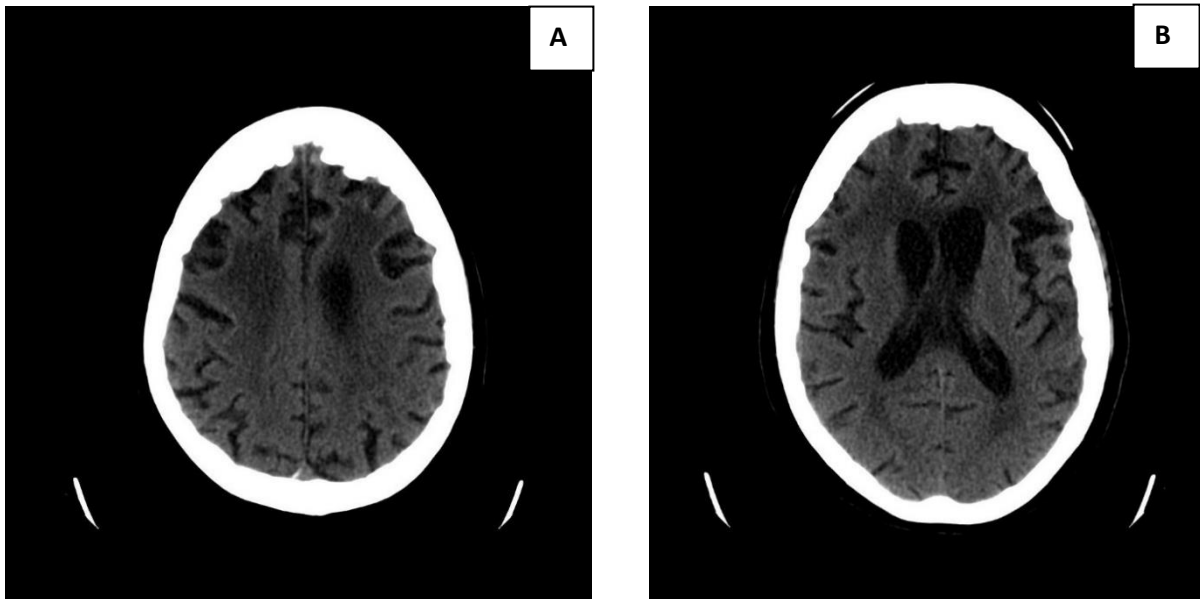
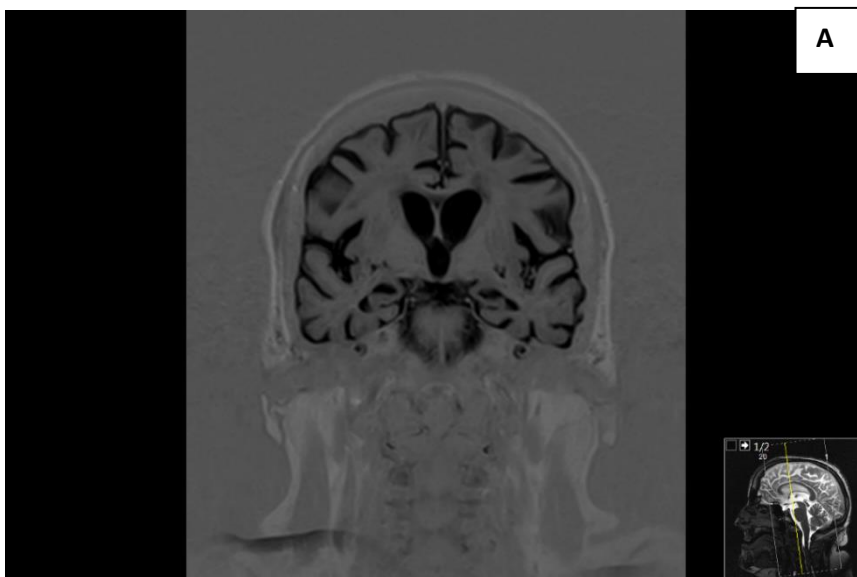


Figura 9. A y B planos axiales a distintos niveles en las que se refleja lo comentado además de una ligera atrofia cortical de predominio temporo-frontal.

En cuanto a la RM, nos muestra también focos mal definidos de hiperseñal sobre la sustancia blanca periventricular de predominio frontal bilateral, así como una ectasia leve del sistema ventricular supratentorial y una ligera atrofia cortical temporal. Todo ello correlacionado anatómicamente con lo visto en la TC.



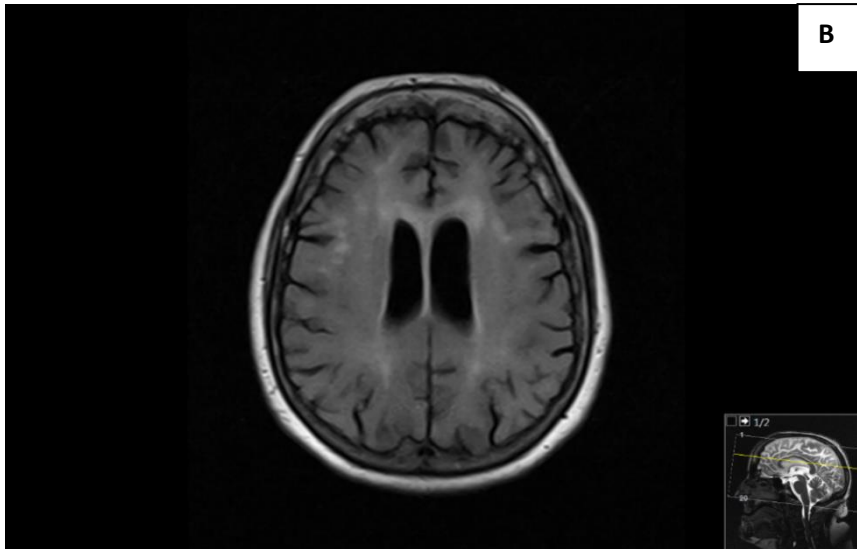
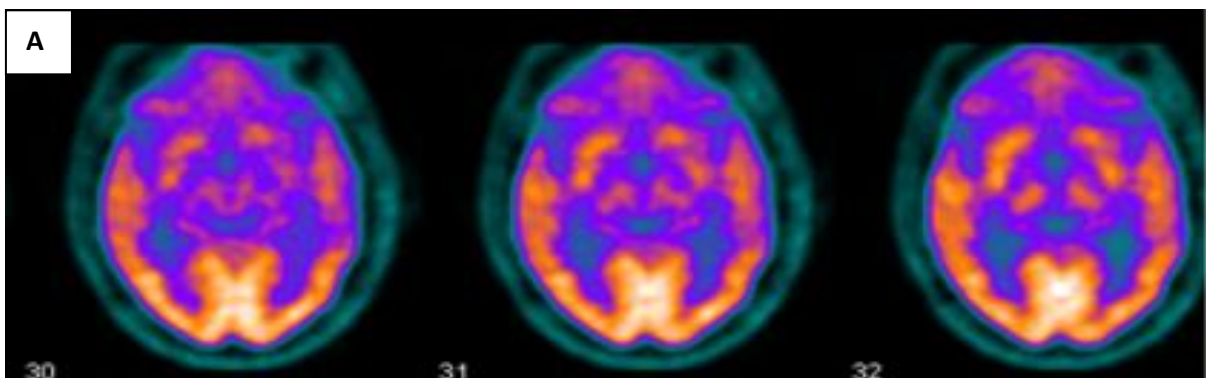


Figura 10. RM: A (plano coronal) ilustra sobre todo la atrofia, tanto cortical como hipocampal (que se correlaciona con la escala GCA y MTA). En B (plano axial) podemos observar las lesiones en sustancia blanca en forma de hiperintensidades.

Siguiendo lo realizado anteriormente en el Caso A, en base a las imágenes superiores, podemos otorgar los siguientes valores:

- GCA (*General Cortical Atrophy*): 2
- Koedam (Escala para valoración del grado de atrofia parietal): 0-1
- MTA (Escala de atrofia del lóbulo temporal medial): 1-2
- Fazekas (Escala para valoración de lesiones en sustancia blanca): 3

En cuanto a las imágenes del primer  $^{18}\text{F}$ FDG-PET de este caso, en un grado mayor si cabe con respecto al anterior, podemos apreciar un llamativo hipometabolismo de lóbulos frontales que contrasta con una preservación metabólica en otras regiones (parietales, temporales, ganglios de la base, cerebelo). Aun apoyando esto ya de por sí una variante frontal conductual de DFT, en un segundo PET, de 2016 (Figura 11A y 11B-2ª) la imagen es aún más ilustrativa. Habiendo comentado ya en la evolución clínica la rápida progresión de la demencia, no resulta extraño el aumento objetivable del daño de todo el parénquima cerebral en conjunto en el año transcurrido entre ambas pruebas.



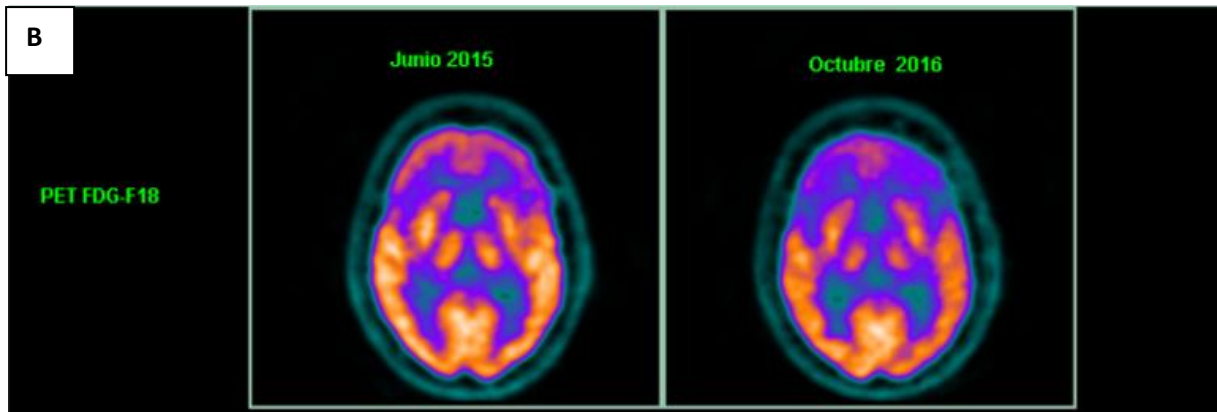


Figura 11. Planos axiales. B-1<sup>a</sup> (2015) refleja un metabolismo muy disminuido en los frontales, en forma del predominio de color violeta, manteniendo zonas amarillas y naranjas en las otras regiones. A y B-2<sup>a</sup> (2016) acentúan el mismo patrón, mostrando un contraste aún más evidente.

### 3.2.5 Estudio genético

Al igual que en el Caso A, el panel genético practicado a la paciente incluyó los genes: *APP*, *CHMP2B*, *FUS*, *GRN*, *HNRNPA1*, *HNRNPA2B1*, *ITM2B*, *MAPT*, *PRNP*, *PSEN1*, *PSEN2*, *SNCA*, *SNCB*, *TARDBP*, *TIMM8A*, *TREM2*, *UBQLN2* Y *VCP*. Todos estos genes presentaron una cobertura de análisis del 100% de sus exones codificantes y regiones flanqueantes a estas.

De forma sorprendente, dada la sospecha clínica de DFT apoyada además por las pruebas de neuroimagen, los hallazgos de interés en la genética fueron los siguientes:

- En el gen *PSEN2*, se halla una mutación puntual en el exón 7 (A258T), que provoca un cambio de codón de GCC a ACC, aminoácido alanina por treonina. Estando descrita en las bases de datos con la referencia rs148238688, se presenta con una frecuencia muy baja, aproximadamente del 0,0001%, habiéndose descrito casi todos los casos en el continente europeo.

## **4. Discusión conjunta de los casos**

Estos dos casos nos permiten profundizar en dos líneas temáticas. Una es la existencia de evidencias de afectación frontal asociadas a mutaciones en un gen ligado a la EA. Otra es la posible relación de estas mutaciones en el notable daño de sustancia blanca, también de predominio frontal, hallado en las pacientes descritas.

Ambas relaciones resultan paradójicas ya que no se corresponden con los hallazgos clásicos de la EA.

En cuanto a lo primero, como hemos estado viendo, resulta muy interesante el contraste conceptual que significa el presentar mutaciones en PSEN2 y otros factores como:

#### **4.1 LLAMATIVA AFECTACIÓN FRONTAL**

Queremos destacar el hecho de que, en ambos casos, independientemente del diagnóstico genético final, tanto la edad de comienzo, como la clínica, como la neuroimagen, son congruentes con una DFT:

- La edad de comienzo tan temprana, entre los 60 y 70 años, siendo la DFT una de las demencias degenerativas de aparición precoz más frecuentes, en muchas ocasiones por debajo de los 55 años. Tampoco se hallaron mutaciones en genes fundadamente asociados con DFT como *MAPT* o *GRN* (14).
- La clínica, desde el primer contacto con las pacientes y durante su evolución, mostrando en mayor o menor medida fuertes componentes conductuales, es decir, de afectación de lóbulos frontales, áreas ejecutivas, toma de decisiones y de adecuación social. Muestra de ello son la risa e hilaridad inapropiadas, el aumento en la impulsividad, o la afectividad descontrolada que ambas pacientes presentaron.
- Las pruebas de imagen muestran que las zonas con mayor afectación tanto de atrofia cortical como de afectación de sustancia blanca son los lóbulos frontales en ambas pacientes y en concreto el del lado izquierdo. De la misma forma, no se objetivan notables alteraciones en lóbulos parietales o temporales, lo que sería más congruente con el patrón paradigmático de la EA (en la Introducción se incluyen imágenes ilustrativas de esto). Es más, en las imágenes de PET es manifiesto que las regiones con mayor déficit metabólico y funcional son las que se corresponden con la zona frontal y prefrontal, respetando parietales y gran parte de temporales.

Con todos estos indicios, la compatibilidad entre el tipo de afectación expuesto en pruebas de imagen y la clínica parece evidente, ya que la correlación entre daño frontal y alteración conductual y ejecutiva es innegable (15).

#### **4.2 DAÑO VASCULAR Y EA**

Resulta muy llamativo que ambas pacientes carezcan de factores de riesgo cardiovascular clásicos (16), a excepción de colesterolemia alta en el Caso B, que justifiquen el notable daño vascular, de predominio frontal, hallado en ambos casos. Como veremos en la discusión, estos

hallazgos, aparentemente paradójicos, podrían encuadrarse dentro de teorías recientes que conceden un papel relevante al componente vascular en la etiología de la EA (17)(18)(19).

## 5. Revisión sistemática de la literatura

Para llevar a cabo la revisión sistemática, se realizó una búsqueda sistemática en *MedLine* a través de *PubMed*, tratando de encontrar todos los artículos de la literatura que trataran la relación entre EA monogénica y el gen *PSEN2*, sobre todo desde un punto de vista fisiopatológico y clínico-fenotípico.

### **5.1 MATERIAL Y MÉTODOS.**

La búsqueda, como ya dijimos, fue realizada en los servidores y bases de datos de *MedLine* y *PubMed*. Se llevó a cabo en la fecha de 5/12/2019, empleando para ello diversos términos de búsqueda simples pero enfocados a recabar la máxima información acerca de la Enfermedad de Alzheimer familiar (FAD) causada o con alguna relación con el gen a estudio. Además, se aplicaron algunos operadores booleanos del tipo “AND” y/o “OR” para gestionar dicha búsqueda. En definitiva, el esquema utilizado fue el siguiente:

- “Alzheimer’s disease” OR “AD”.

AND

- “Presenilin 2” OR “PSEN 2”.

En la Tabla 2, podemos observar un esquema basado en los *flow diagrams*, con el que se pretende ilustrar la búsqueda en su conjunto, las decisiones tomadas y los criterios utilizados en sus diferentes fases para llegar a la cohorte final de artículos seleccionados para un análisis ulterior.

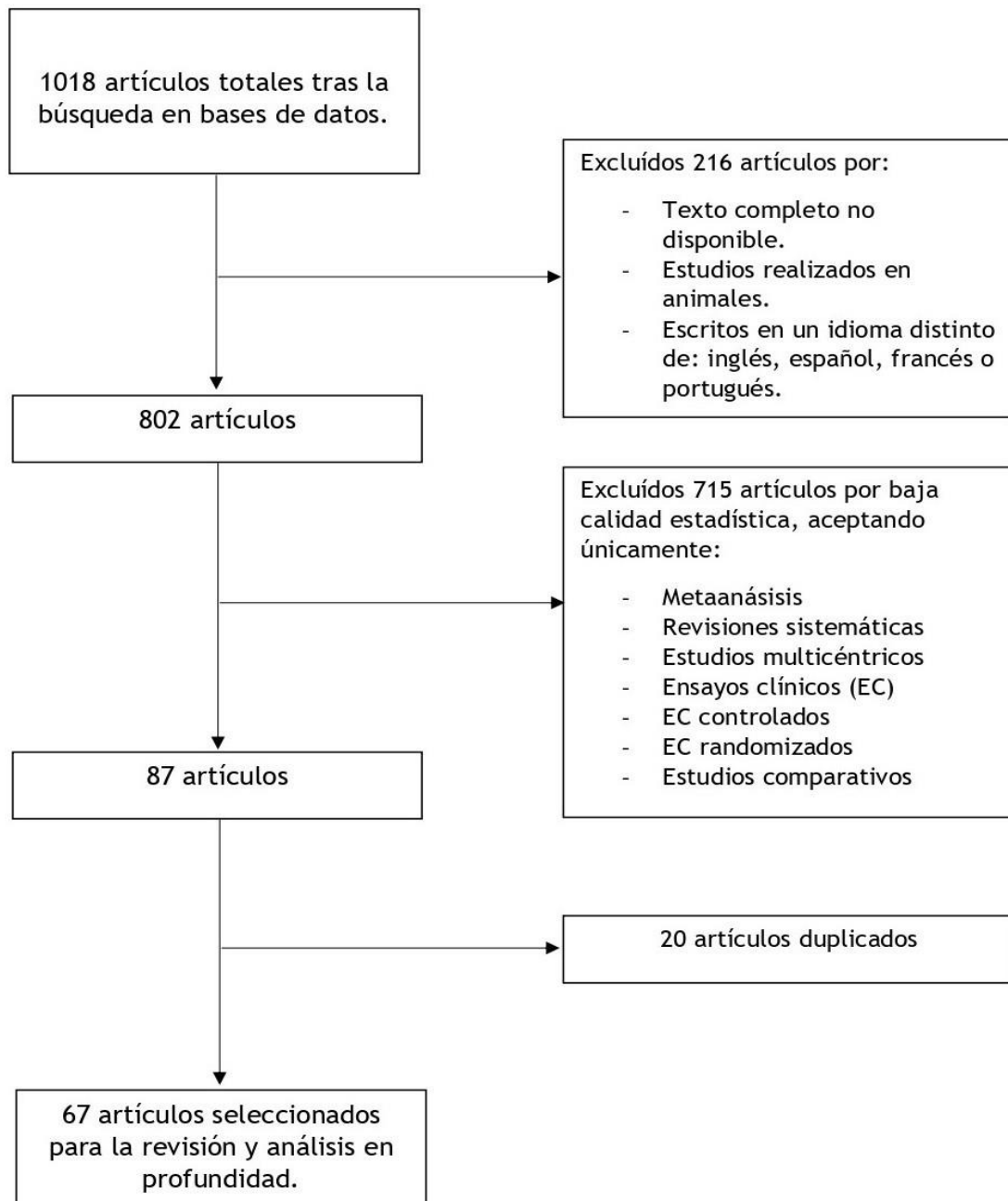


Tabla 2. Esquema explicativo de la estructura conceptual de la revisión.

De los 1018 documentos obtenidos de la búsqueda inicial, los principales criterios para su posterior cribado fueron los indicados en los cuadros de la derecha de la Tabla 2, siendo esencial en todo momento conseguir información de calidad, escrita en uno de los principales idiomas, y que se refiriese específicamente al tema que nos ocupa.

Cabe decir que no se ha aplicado un criterio temporal debido a que la descripción inicial de *PSEN2*, como ya dijimos, se produce en 1995, lo que imposibilita la existencia de una bibliografía antigua en exceso.

De la misma manera, por haber sido dicha descripción un evento relativamente reciente, y junto con la bajísima frecuencia de estas mutaciones en el ser humano, los números con los que se maneja su bibliografía son tan bajos; esto influye a la hora de elaborar una correcta revisión sobre el tema y cobra más importancia si cabe la necesidad de información fiable.

No obstante, en esta segunda década del siglo se han llevado a cabo algunas revisiones sistemáticas de gran importancia en el tema, que por su relevancia y por su influencia en este TFG se exponen a continuación. Estos cuatro artículos que siguen han sido los que de una forma u otra han fundamentado nuestra revisión, y por lo tanto los más citados en este trabajo:

1. Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, Stahl J, Klunk W, Yu C-E, et al. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain*. 2010; 133(4):1143-54.
2. Canevelli M, Piscopo P, Talarico G, Vanacore N, Blasimme A, Crestini A, et al. Familial Alzheimer's disease sustained by presenilin 2 mutations: Systematic review of literature and genotype-phenotype correlation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 42:170-9
3. Cai Y, An SSA, Kim S. Mutations in presenilin 2 and its implications in Alzheimer's disease and other dementia-associated disorders. *Clin Interv Aging*. 2015; 10:1163-72.
4. Shea YF, Chu LW, Chan AOK, Ha J, Li Y, Song YQ. A systematic review of familial Alzheimer's disease: Differences in presentation of clinical features among three mutated genes and potential ethnic differences. *J Formos Med Assoc*. 2016; 115(2):67-75.

Asimismo, para la documentación y posterior realización de este trabajo en su conjunto, han sido consultadas otras fuentes y otros documentos, mayormente para el apartado de "Introducción". Todos ellos se citarán como corresponde en las últimas páginas.

## **5.2 RESULTADOS**

### 5.2.1 Fisiopatología de PSEN2 y su interactoma.

El gen *PSEN2* se describe por primera vez a finales de 1995, siendo asociado a la EA como causante ese mismo año, y último en la terna genética de la EA monogénica (10) (20). Hasta la fecha actual (26/12/2019), se han descrito 53 mutaciones a nivel mundial en este gen, la mayoría en Europa y África, (<https://www.alzforum.org/mutations/psen-2>) de las cuales solo 14 han demostrado su patogenicidad para desarrollar EA. De todas ellas, la primera y más estudiada es la encontrada en la cohorte de familias del Volga alemán, consistente en un cambio puntual N141I (10).

El gen *PSEN2* se compone de 12 exones que codifican la síntesis de una proteína homónima de 448 aminoácidos y peso molecular de 55 Da. De los 12 exones, los números 1 y 2 no contienen regiones transcriptoras, pero incluyen los elementos promotores de la transcripción P1 y P2 respectivamente. La estimulación de P1 depende de una proteína que se une en el punto de inicio 5', en el caso de P2 el encargado es Egr-1, que a su vez reprime la actividad de P1 (21). Egr-1 forma parte de la familia de los factores de crecimiento temprano, llevando a cabo la

transcripción de los genes implicados en la plasticidad sináptica, asociando por lo tanto a PSEN2 a procesos de aprendizaje y memoria; de igual modo, se ha demostrado que el envejecimiento se asocia a una menor expresión y actividad de Egr-1 (22).

En cuanto a su relación morfológica y bioquímica con PSEN1, ambas proteínas son homólogas, compartiendo un 67% de similaridad. La principal diferencia entre las dos se encuentra en su parte N-terminal y su loop hidrofílico, siendo la región hidrofóbica altamente semejante (23).

Es una proteína transmembrana, poseyendo 9 dominios en la propia membrana (21). Su mayor concentración celular se encuentra en las membranas del retículo endoplasmático (ER) (y del Golgi) (24), que se encuentra física y bioquímicamente unido a las mitocondrias, en lo que se llaman membranas ER asociadas a mitocondrias (MAMs); se ha demostrado en estudios *in vitro* que la actividad de estas MAMs está aumentada en células con mutaciones en *PSEN* y en pacientes con EA tanto familiar como esporádico (25).

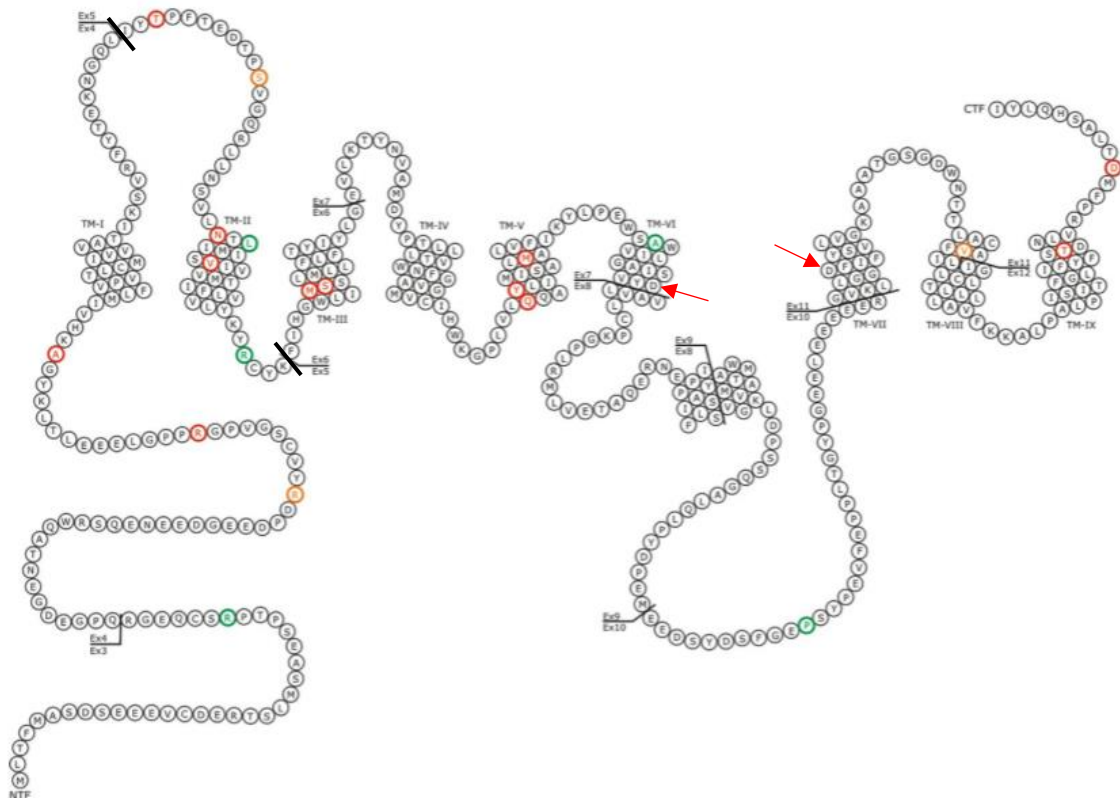


Figura 12 (26). Imagen cortesía de Canevelli et al., ha sido ligeramente modificada para su mejor comprensión.

Esta es la representación en dos dimensiones de la proteína transmembrana PSEN2, utilizando un código de colores rojo-amarillo-verde para señalar las mutaciones que, en 2014, habían sido clasificadas como patológicas, dudosas o no patológicas respectivamente. Aquí podemos observar todo lo comentado anteriormente, en cuanto a la extensión de la transcripción de cada exón, los dominios transmembrana o los *loops*.

Con dos flechas de color rojo se han señalado los dos residuos aspartilo (D263 y D366) situados en los dominios transmembrana sexto y séptimo, radicando su importancia en que son los sitios activos del complejo catalítico  $\gamma$ -secretasa (21). Asimismo, en aras de una mejor comprensión visual, con dos pequeños segmentos de color negro, se ha delimitado el exón 5, que contiene regiones con una alta frecuencia de mutaciones, tanto en *PSEN1* (un 21% de todas sus mutaciones patogénicas informadas) como *PSEN2* (4 de cada 10 mutaciones descritas, incluyendo la del Volga alemán) (27). Esto podría demostrar la importancia de dicha región en cuanto su relación funcional y estructural con las membranas.

En cuanto a sus funciones, más allá de su relación directa con el complejo  $\gamma$ -secretasa del que hablaremos después, la *PSEN2* participa en múltiples tareas, algunas relacionadas con dicho complejo (la ruta de señalización Notch, interacciones con la nectina 1 $\alpha$ , la E-cadherina, la N-cadherina, así como ejerciendo control sobre los canales  $\beta$ 2 de sodio) y otras independientes de la  $\gamma$ -secretasa (regulación del tráfico proteico inter-membranas del retículo endoplasmático al Golgi, control de la vía de señalización para la supervivencia celular PI3K/Akt, así como del ciclo celular, a través de la vía de señalización  $\beta$ -catenina) (22).

En cuanto a la  $\gamma$ -secretasa, su integridad la componen cuatro proteínas: PSEN, nicastrina (NCT), Aph-1 y Pen-2 (28). En la Figura 13, observamos una representación de la proteína precursora del amiloide APP (imagen cortesía de <https://www.alzforum.org/>) y más abajo en la Figura 14 vemos los dos posibles caminos en la proteólisis del APP (21).

En la vía patológica, la primera escisión es llevada a cabo por la  $\beta$ -secretasa, obteniendo un fragmento N-terminal soluble APP- $\beta$  (sAPP $\beta$ ) y otro mucho mayor que a su vez es hidrolizado por la  $\gamma$ -secretasa, produciendo en este proceso el AICD y el A $\beta$ , que como dijimos anteriormente, es el principal culpable de la formación de las placas patológicas (21) (29).

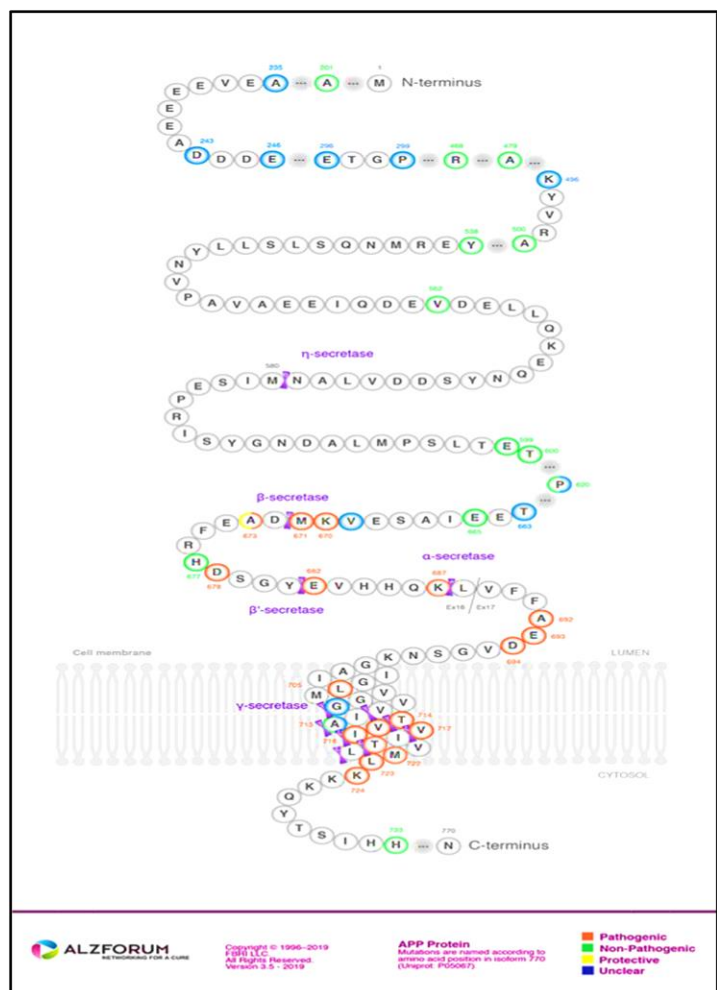


Figura 13. (Alzforum). Estructura fundamental de la APP

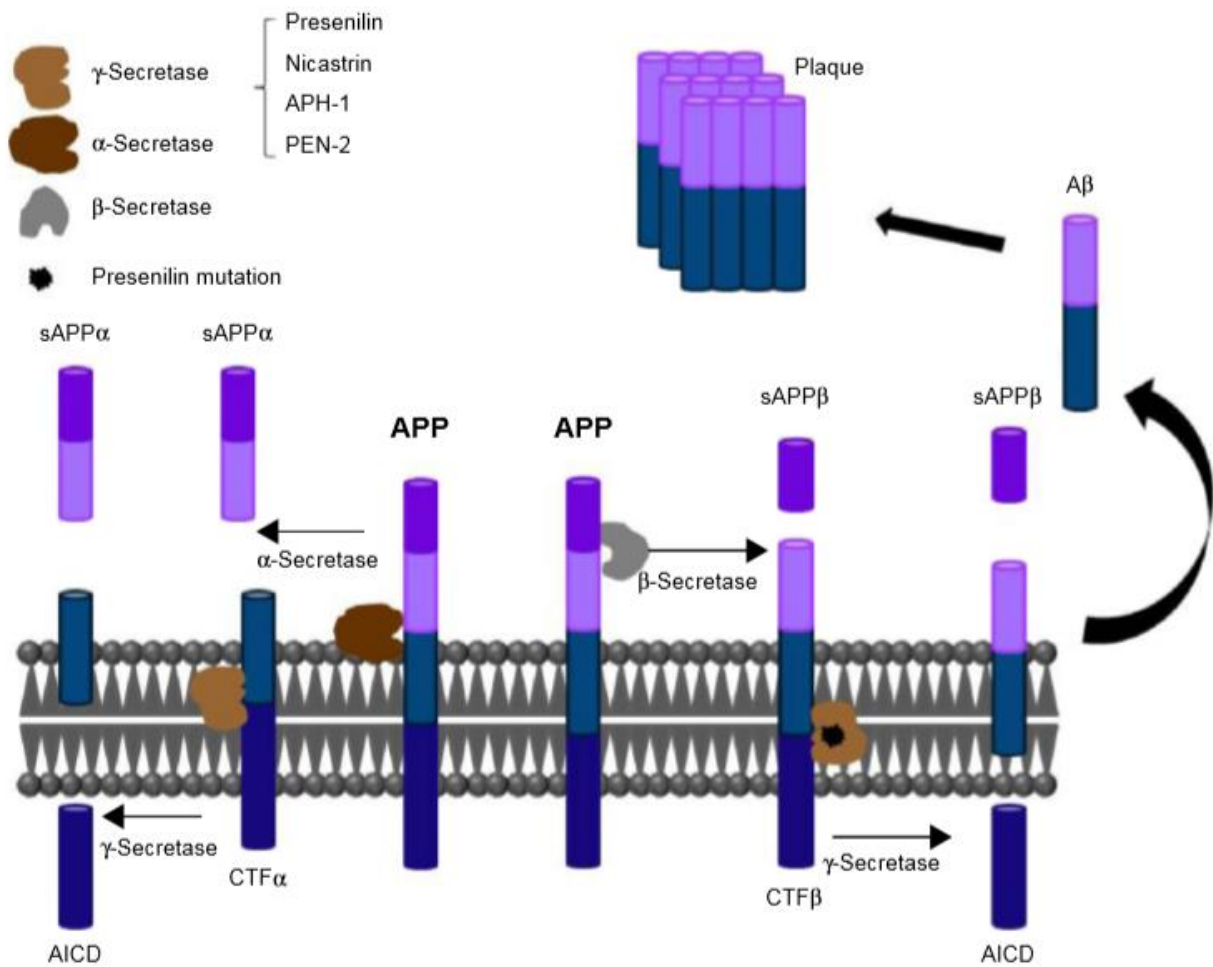


Figura 14 (21). A la izquierda la escisión inicial mediada por la  $\alpha$ -secretasa dando lugar al APP soluble  $\alpha$  (sAPP $\alpha$ ) y al fragmento encabezado por el C-terminal  $\alpha$ . Posteriormente, la  $\gamma$ -secretasa, en este caso de forma correcta, escinde este último fragmento que resulta en el dominio intracelular APP (AICD).

### 5.2.2 Relación causal entre PSEN2 y la EA y otras hipótesis.

El péptido A $\beta$  tiene un peso molecular aproximado de 4 Da, y su longitud difiere en función del sitio de escisión en el que interviene la  $\gamma$ -secretasa (como refleja la Figura 4 en el dominio transmembrana), dando lugar de esta forma a una amplia variedad de péptidos A $\beta$ . Tanto es así que péptidos más largos son más propensos a la agregación, pues contienen mayor número de residuos hidrofóbicos, A $\beta$ 48 y A $\beta$ 49 (28).

El péptido A $\beta$  más abundante y característico de la EA es el A $\beta$ 42, que se obtiene de un segundo procesamiento por la  $\gamma$ -secretasa a los péptidos iniciales resultantes A $\beta$ 48 y A $\beta$ 49. Esto fue demostrado al haberse identificado tripéptidos y tetrapéptidos correspondientes a esos supuestos productos restantes (30).

A día de hoy, parece evidente que las mutaciones en las presenilinas asociadas a la EA familiar están implicadas directa o indirectamente en el procesamiento de APP a A $\beta$ 42, así como del aumento

de la propia concentración de A $\beta$ 42, provocando de esta manera amiloidosis neuronal y la aparición de placas de amiloide, en ocasiones antes del inicio de la demencia clínica (31) (32). Algunos estudios muestran un mayor depósito en las mutaciones de *APP* y *PSEN1* con respecto a las de *PSEN2* y EA esporádica (32). Estos niveles de A $\beta$  agregado están aumentados tanto extra como intracelularmente, siendo en esta última la red trans-Golgi y los endosomas los lugares de mayor abundancia. Curiosamente, se apunta a que mutaciones en *PSEN2* predispongan a que ese acúmulo sea mayor en el espacio intracelular (33).

Lo que aún no está completamente claro es si todo esto se debe a un aumento de la actividad total de la  $\gamma$ -secretasa (ganancia de función), lo que parece que ha recibido hasta el momento un mayor apoyo de la literatura actual (34) o a un descenso de la misma (pérdida de función), existiendo del mismo modo publicaciones que suscriben dicha tesis (35).

Antes de hablar sobre otras hipótesis planteadas acerca de esta relación fisiopatológica con la EA, cabe hacer una reseña sobre una variante mutada de *PSEN2*, *PS2V*, que se caracteriza por carecer del exón 5, provocando un desplazamiento en la pauta de lectura a la hora de la transcripción, dando lugar a una proteína aberrante (36), confiriéndole una peor respuesta al tratamiento farmacológico. Se ha visto que la producción del péptido A $\beta$ 42 cuando se produce como consecuencia de *PS2V* tiene un efecto mucho mayor que cualquier otra mutación en *PSEN1* (31). Asimismo, se ha demostrado la presencia abundante de *PS2V* en cerebros de afectados por EA esporádica, lo que sugiere la posible correlación entre el estrés y la hipoxia neuronal y el defecto en el empalme de *PSEN2* (36); curiosamente, también se ha detectado esta variante aberrante en cerebros de enfermos de esquizofrenia y trastorno bipolar, siendo el tratamiento con antipsicóticos una de las posibilidades a tener en cuenta a la hora de alterar la expresión de *PSEN2* (27). Para finalizar este pequeño apartado dedicado a esta variante, debemos mencionar que se han llegado a describir cuerpos de inclusión intracelulares (diferentes de los de Lewy o los de Hirano) en cerebros de pacientes con EA esporádica, los llamados “cuerpos PS2V” (37).

A lo largo de estos años, se han hecho múltiples estudios con el afán de explicar cómo y por qué *estas* mutaciones de *este* gen podrían dar lugar a un cuadro como la EA a un nivel microscópico, pero también macroscópico.

Una de las más importantes es la que relaciona a *PSEN2* con la homeostasis del calcio a nivel celular, llegando a establecer fuertes interacciones entre la proteína presenilina y otras proteínas fundamentales en la homeostasis del calcio como la calsenilina (38) o la calmyrina, hipotetizando que esta última estaría envuelta en la patogénesis de la EA incluso de forma independiente a *PSEN2* (39). Giacomello et al. señalan que, así como la mayoría de mutaciones en *PSEN1* asociadas a EA familiar aumentan las reservas y las concentraciones intracelulares de Ca<sup>2+</sup>, en las producidas en *PSEN2* ocurre lo contrario y reducen tanto la entrada de Ca<sup>2+</sup> a la célula, como su salida desde las organelas al citoplasma (40). Con estos resultados, teorizan que *PSEN2* mutado podría ejercer una función protectora en cuanto a esta vía del calcio, que por otro lado también está involucrada en el daño neuronal, por lo que la EA familiar asociada a *PSEN2* tendría un inicio más tardío y un cuadro menos agresivo (40).

También parecen jugar un papel importante las relaciones establecidas entre las MAMs (membranas del ER asociadas a mitocondrias), y es que las mutaciones en las presenilinas como reguladoras de dichas relaciones dan lugar a un aumento en la actividad, ocasionando tal desbalance que llega a ser la base patogénica de la EA (25). El control de la homeostasis del calcio, del colesterol/fosfolípidos o de la glucosa intracelulares recaen directamente sobre el ER, las mitocondrias y las MAMs, y bien es cierto que en la EA estos equilibrios se encuentran alterados (25) (40) (41).

Existen otras teorías que no niegan la cascada amiloidea antes comentada, sino que añaden otros factores. Se sugiere que mutaciones en las presenilinas poseen efectos (independientes a todo lo visto sobre el A $\beta$ ) en el sistema de los lisosomas y que esto favorecería una disregulación en los fenómenos de autofagia, condicionando la generación de péptido A $\beta$  (42). Asimismo, también se ha demostrado una pérdida irreversible de la correcta polimerización de la tubulina intracelular en sujetos con EA familiar y mutaciones en PSEN2, en otros con EA esporádica y en DFT con parkinsonismo asociada a mutaciones en el Cr. 17 (43).

Para finalizar este apartado, podemos citar que está sugerida una asociación patogénica con otros genes, como el *KIAA0471*, que, al igual que *PSEN2*, se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1 (44).

Es necesario constatar que no se han encontrado evidencias de que ninguno de los tres genes principales que ocasionan la EA monogénica realicen contribuciones importantes al desarrollo de EA esporádica (ni *APP* ni ninguna de las *PSENs*) (45).

### 5.2.3 Cuadro clínico-fenotípico de la EA por mutación en PSEN2.

Es este el último apartado de nuestra revisión y en el que hemos tratado de reflejar si existe un conjunto clínico característico de los enfermos de Alzheimer familiar por mutaciones en el gen *PSEN2*. El principal escollo para que la información sea extensa y nos permita un análisis en profundidad es la bajísima frecuencia de dichas mutaciones y por lo tanto de su estudio y posterior publicación en la bibliografía médica. No obstante, sí hemos podido recabar una serie de patrones o síntomas que son significativos de la EA-PSEN2.

El primero de ellos es la edad de comienzo de la enfermedad y en esto la literatura especializada coincide en que los pacientes afectados por *PSEN2* tienen la edad de inicio más tardía de toda la EA monogénica, siendo el grupo de *PSEN1* los más precoces (46). Asimismo, el periodo de la enfermedad desde el diagnóstico hasta el fallecimiento de los sujetos es también el más largo de entre los tres genes implicados (46)(47).

En la página siguiente, se muestra la Tabla 3 (46), con la que podemos contrastar lo comentado anteriormente: edad media de inicio, edad media de fallecimiento y media del trascurso de la enfermedad más altas.

Genotypes	<i>PSEN1</i> mutations	<i>PSEN2</i> mutations	<i>APP</i> mutations	<i>APP</i> duplication	<i>p</i>
Mean age of onset (y)	43.3 ± 8.6 ( <i>N</i> = 564)	58.1 ± 9.5 ( <i>N</i> = 65)	47.6 ± 7.1 ( <i>N</i> = 119)	51.5 ± 5.3 ( <i>N</i> = 42)	<0.001 *
Female	57.7	54.5	65	35	0.018 **
Mean MMSE score at presentation	16 ± 7.3 ( <i>N</i> = 120)	18 ± 7.4 ( <i>N</i> = 11)	14 ± 7.0 ( <i>N</i> = 22)	12 ± 6.0 ( <i>N</i> = 14)	NS *
Mean age of death (y)	50.5 ± 9.7 ( <i>N</i> = 226)	71.8 ± 10.6 ( <i>N</i> = 17)	58 ± 8.4 ( <i>N</i> = 48)	60.4 ± 6.2 ( <i>N</i> = 27)	<0.001 *
Median years of clinical course before death (IQR)	8 (5–11) ( <i>N</i> = 239)	11 (10–15) ( <i>N</i> = 17)	8 (6–14) ( <i>N</i> = 52)	8 (5–13) ( <i>N</i> = 28)	0.03 ***

Data are presented as or mean ± SD unless otherwise indicated.  
*APP* = amyloid precursor protein; IQR = interquartile range; MMSE = Mini-Mental State Examination; NS = not significant; *PSEN* = presenilin.

Tabla 3. Obtenida de Shea et al., resumen de los datos que arroja su revisión.

También existen estudios que sostienen que la EA-*PSEN2* no presenta una penetrancia del 100% como ocurre con *PSEN1* o *APP*, y es que aunque hipotéticamente estaría muy cercana al 100% se estima que el porcentaje alcanza un 95% en la cohorte del Volga alemán, el grupo de enfermos por *PSEN2* más numeroso y estudiado (47).

En cuanto al debut y desarrollo clínico propiamente dicho no se ha alcanzado un consenso sobre lo que sería un cuadro común a *PSEN2*, sin embargo, sí hay algunos datos interesantes:

- El principal síntoma de debut de la enfermedad son los fallos mnésicos progresivos e insidiosos (alcanzando el 88% en algunas series) en forma de dificultades para la nominación y la fluencia, acompañados de otros defectos cognitivos y sobre todo de frecuentes desorientación (más del 36% en ese mismo estudio) (26) (46). En la cohorte del Volga alemán (N141I) se describió que este desarrollo de la enfermedad tenía habitualmente un final en forma de mutismo, rigidez y postración (47).
- Múltiples fuentes aluden a la importante presencia de síntomas de la esfera psiquiátrica o “BPSD” (*Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia*), siendo los más frecuentes la depresión (más de un 27% en Shea et al.), la apatía (un 21% en el mismo estudio), delirios (más del 12%) y alucinaciones (9%), todas del subtipo visual (46).
- Otro dato clínico característico es la relativa frecuencia de crisis epilépticas en estos pacientes, aunque ya de por sí están asociadas a la EA monogénica (llegando a más del 47%) (48). En el caso de *PSEN2* el porcentaje se mueve entre un 15,2% (46), hasta casi un 43% (48). Netamente, un tercio de estos sujetos sufren al menos un episodio de convulsiones en el desarrollo de su enfermedad (47) (49)

En cuanto a las regiones cerebrales más habitualmente dañadas en este grupo, no se encuentran cambios con respecto a la EA esporádica y encontramos los lóbulos parietales y temporales como principales objetivos de la neurodegeneración, la hipoperfusión y por tanto del

hipometabolismo. No obstante, se apunta una irregular involucración de los lóbulos frontales en algunos casos (26).

Basándose en el grupo del Volga, Jayadev et al. exponen que los hallazgos microscópicos intracerebrales son idénticos a los de la EA esporádica en cuanto a placas seniles y ovillos neurofibrilares (47). Como diferencia, observan inclusiones de cuerpos de Lewy en la región de la amígdala (50) ; asimismo, incluso constatan que en algún caso la angiopatía amiloidea asociada a la mutación puede ser muy profusa. Profundizando en esto, ya se ha observado que esta angiopatía provocada por el depósito de péptido amiloide puede ocasionar daño vascular de pequeño vaso y es posible su detección a través de la neuroimagen en forma de hiperintensidades en la sustancia blanca (51). Estas sobresalen en los lóbulos parietales y occipital, aunque esa traducción radiológica también puede ser ocasionada por la pérdida de axones, o defectos en la mielina provocados por la enfermedad (51). Esta afectación alcanza la llamada red neuronal en reposo (DMN) que incluye el córtex prefrontal medial, la parte más medial del lóbulo parietal y el giro cingulado, ocasionando una disrupción funcional cognitiva, dado que estas zonas neocorticales son propensas a depósitos de amiloide (52).

Como último dato especialmente interesante para este trabajo, en el año 2009 se publicó un caso de un hombre de 62 años portador de una mutación sustitutiva en *PSEN2* y que debutó clínicamente presentando un cuadro de DFT (53).

### **5.3 DISCUSIÓN**

Con respecto a los hallazgos probables expuestos en la literatura y que acabamos de repasar, los casos A y B que presentamos guardan similitudes, pero también diferencias notables.

Las tardías edades de inicio (69 y 62 años), sobre todo la del caso A, parecen responder a la teoría de que *PSEN2* condiciona un debut más lento. Del mismo modo, ambas pacientes hoy por hoy presentan un curso de la enfermedad largo, aunque no leve, pues como vimos en cada una de las exposiciones correspondientes muestran un deterioro global avanzado. Por lo tanto, a pesar de coincidir en los criterios temporales con la directriz general de EA por *PSEN2*, la gravedad en cuanto al grado de afectación es en absoluto leve.

Los casos aportados en este trabajo presentan de una forma ostensible hiperintensidades en sustancia blanca en las pruebas de neuroimagen. Como aventuramos antes, podría deberse a una implicación de dicha mutación en el daño vascular de pequeño y mediano vaso, dada la práctica inexistencia de factores de riesgo cardiovascular en nuestras pacientes. Asimismo, tampoco son típicas las localizaciones anatómicas de la afectación de la sustancia gris, asemejándose con claridad a un patrón mucho más característico de DFT, asociación que existe puntualmente en la literatura, como hemos visto.

En cuanto a la sintomatología, ninguno de nuestros sujetos presentó hasta el momento clínica sugestiva de crisis epilépticas, uno de los puntos en los que parece existir mayor consenso los estudios hasta la fecha. Sí hay presencia de patología del campo psiquiátrico, predominantemente afectiva, en forma de apatía y depresión, pero no hubo constancia de alucinaciones, ni delirios ni otra sintomatología psicótica. Bien es cierto que los fallos mnésicos estuvieron presentes desde el inicio llegando con la evolución de la enfermedad a postrar a las pacientes y reducir las a un mutismo parcial o completo.

## **5.4 CONCLUSIONES**

- La EA de herencia autosómica dominante causada por mutaciones en el gen *PSEN2* es la de menor frecuencia de todas las EA monogénicas.
- La fase sintomática de la EA-*PSEN2* puede iniciarse en edad presenil, pero no en el 100% de casos. De la misma forma, su penetrancia tampoco es absoluta y se sitúa en torno a un 95%.
- Debe incluirse el análisis del gen *PSEN2* en los paneles genéticos a analizar ante una sospecha de DFT, y de igual modo, en casos de demencia de inicio precoz.

Las mutaciones rs1289418102 y rs148238688, no descritas previamente, predisponen o causan una demencia con este patrón mixto (conductual-afectivo-cognitivo) y sobre todo de afectación frontal.

- Determinadas mutaciones en el gen *PSEN2* pueden ocasionar leucoaraiosis, atribuible, a falta de estudios histopatológicos, a lesión de pequeño vaso por depósito amiloideo exacerbado.

## **6. Agradecimientos**

A los neurólogos Profs. Dr. Arias Gómez, y Dr. Pías-Peleiteiro y a los siguientes médicos especialistas: a las radiólogas Dra. Cortés Hernández, y Dra. Aradás Cabado, al hematólogo Dr. Díaz Varela y a la psiquiatra Dra. Amboage Paz.

## 7. Bibliografía

1. Zarranz J. Neurología. 6<sup>a</sup>. Barcelona (España). Elsevier; 2018.
2. Rupp C, Beyreuther K, Maurer K, Kins S. A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease: Revisited. *Alzheimer's Dement*. 2014; 10(6):869-72.
3. Guía oficial de práctica clínica en demencias. Madrid. 2018.
4. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham heart study. *N Engl J Med*. 2016; 374(6):523-32.
5. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011; 7(3):263-9.
6. Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(12):1299-306.
7. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's disease: An updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2017; 60(2):401-25.
8. Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives. *Genet Med*. 2016; 18(5):421-30.
9. Alonso Vilatela ME, López-López M, Yescas-Gómez P. Genetics of Alzheimer's disease. *Arch Med Res*. 2012; 43(8):622-31.
10. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*. 1995; 269(5226):973-7.
11. Pilotto A, Padovani A, Borroni B. Clinical, biological, and imaging features of monogenic Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2013; 2013:16-8.
12. Chen M. The maze of APP processing in Alzheimer's disease: Where did we go wrong in reasoning? *Front Cell Neurosci*. 2015; 9.
13. Van Der Zee J, Van Broeckhoven C. Dementia in 2013: Frontotemporal lobar degeneration-building on breakthroughs. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10(2):70-2.
14. Curtis AF, Masellis M, Hsiung GYR, Moineddin R, Zhang K, Au B, et al. Sex differences in the prevalence of genetic mutations in FTD and ALS. *Neurology*. 2017; 89(15):1633-42.
15. Deright J. History of «frontal» syndromes and executive dysfunction. *Front Neurol Neurosci*. 2019; 44:100-7.
16. Mahmood SS, Levy D, Vasani RS, Wang TJ. The Framingham heart study and the

- epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *Lancet*. 2014; 383:999-1008.
17. Larsson SC, Markus HS. Does treating vascular risk factors prevent dementia and Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis*. 2018; 64(2):657-68.
  18. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014; 13(8):788-94.
  19. Meng XF, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Wang C, Tan CC, et al. Midlife vascular risk factors and the risk of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis*. 2014; 42(4):1295-310.
  20. Li J, Ma J, Potter H. Identification and expression analysis of a potential familial Alzheimer disease gene on chromosome 1 related to AD3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92(26):12180-4.
  21. Cai Y, An SSA, Kim S. Mutations in presenilin 2 and its implications in Alzheimer's disease and other dementia-associated disorders. *Clin Interv Aging*. 2015; 10:1163-72.
  22. Ounallah-Saad H, Beeri R, Goshen I, Yirmiya R, Renbaum P, Levy-Lahad E. Transcriptional regulation of the murine Presenilin-2 gene reveals similarities and differences to its human orthologue. *Gene*. 2009; 446(2):81-9.
  23. Rademakers R, Cruts M, Van Broeckhoven C. Genetics of early-onset Alzheimer dementia. *ScientificWorldJournal*. 2003; 3:497-519.
  24. Gamliel A, Teicher C, Hartmann T, Beyreuther K, Stein R. Overexpression of wild-type presenilin 2 or its familial Alzheimer's disease-associated mutant does not induce or increase susceptibility to apoptosis in different cell lines. *Neuroscience*. 2003; 117(1):19-28.
  25. Area-Gomez E, Del Carmen Lara Castillo M, Tambini MD, Guardia-Laguarta C, De Groof AJC, Madra M, et al. Upregulated function of mitochondria-associated ER membranes in Alzheimer disease. *EMBO J*. 2012; 31(21):4106-23.
  26. Canevelli M, Piscopo P, Talarico G, Vanacore N, Blasimme A, Crestini A, et al. Familial Alzheimer's disease sustained by presenilin 2 mutations: Systematic review of literature and genotype-phenotype correlation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 42:170-9.
  27. Smith MJ, Sharples RA, Evin G, McLean CA, Dean B, Pavey G, et al. Expression of truncated presenilin 2 splice variant in Alzheimer's disease, bipolar disorder, and schizophrenia brain cortex. *Mol Brain Res*. 2004; 127(1-2):128-35.
  28. Quintero-Monzon O, Martin MM, Fernandez MA, Cappello CA, Krzysiak AJ, Osenkowski P, et al. Dissociation between the processivity and total activity of  $\gamma$ -secretase: Implications for the mechanism of Alzheimer's disease-causing presenilin mutations. *Biochemistry*. 2011; 50(42):9023-35.
  29. Golde TE, Eckman CB, Younkin SG. Biochemical detection of A $\beta$  isoforms: Implications for pathogenesis, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1502(1):172-87.

30. Takami M, Nagashima Y, Sano Y, Ishihara S, Morishima-Kawashima M, Funamoto S, et al.  $\gamma$ -Secretase: Successive tripeptide and tetrapeptide release from the transmembrane domain of  $\beta$ -carboxyl terminal fragment. *J Neurosci*. 2009; 29(41):13042-52.
31. Citron M, Westaway D, Xia W, Carlson G, Diehl T, Levesque G, et al. Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid  $\beta$ -protein in both transfected cells and transgenic mice. *Nat Med*. 1997; 3(1):67-72.
32. Lippa CF, Schmidt ML, Nee LE, Bird T, Nochlin D, Hulette C, et al. AMY plaques in familial AD: Comparison with sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*. 2000; 54(1):100-4.
33. Takeda K, Araki W, Tabira T. Enhanced generation of intracellular A $\beta$ 42 amyloid peptide by mutation of presenilins PS1 and PS2. *Eur J Neurosci*. 2004; 19(2):258-64.
34. Scheuner D, Eckman C, Jensen M, Song X, Citron M, Suzuki N, et al. 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(8):864-70.
35. Shen J, Kelleher RJ. The presenilin hypothesis of Alzheimer's disease: Evidence for a loss-of-function pathogenic mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104:403-9.
36. Higashide S, Morikawa K, Okumura M, Kondo S, Ogata M, Murakami T, et al. Identification of regulatory cis-acting elements for alternative splicing of presenilin 2 exon 5 under hypoxic stress conditions. *J Neurochem*. 2004; 91(5):1191-8.
37. Manabe T, Katayama T, Sato N, Kudo T, Matsuzaki S, Imaizumi K, et al. The cytosolic inclusion bodies that consist of splice variants that lack exon 5 of the presenilin-2 gene differ obviously from Hirano bodies observed in the brain from sporadic cases of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett*. 2002; 328(2):198-200.
38. Buxbaum JD, Choi EK, Luo Y, Lilliehook C, Crowley AC, Merriam DE, et al. Calsenilin: A calcium-binding protein that interacts with the presenilins and regulates the levels of a presenilin fragment. *Nat Med*. 1998; 4(10):1177-81.
39. Bernstein HG, Blazejczyk M, Rudka T, Gundelfinger ED, Dobrowolny H, Bogerts B, et al. The Alzheimer disease-related calcium-binding protein calmyrin is present in human forebrain with an altered distribution in Alzheimer's as compared to normal ageing brains. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2005; 31(3):314-24.
40. Giacomello M, Barbiero L, Zatti G, Squitti R, Binetti G, Pozzan T, et al. Reduction of Ca<sup>2+</sup> stores and capacitative Ca<sup>2+</sup> entry is associated with the familial Alzheimer's disease presenilin-2 T122R mutation and anticipates the onset of dementia. *Neurobiol Dis*. 2005; 18(3):638-48.
41. Lee YJ, Kim JE, Hwang IS, Kwak MH, Lee JH, Jung YJ, et al. Alzheimer's phenotypes induced by overexpression of human presenilin 2 mutant proteins stimulate significant changes in key factors of glucose metabolism. *Mol Med Rep*. 2013; 7(5):1571-8.
42. Cataldo AM, Peterhoff CM, Schmidt SD, Terio NB, Duff K, Beard M, et al. Presenilin mutations in familial Alzheimer's disease and transgenic mouse models accelerate neuronal lysosomal pathology. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004; 63(8):821-30.

43. Boutté AM, Neely MD, Bird TD, Montine KS, Montine TJ. Diminished taxol/GTP-stimulated tubulin polymerization in diseased region of brain from patients with late-onset or inherited Alzheimer's disease or frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome-17 but not individuals with mild cognitive . *J Alzheimer's Dis.* 2005; 8(1):1-6.
44. De Yebra L, Adroer R, de Gregorio-Rocasolano N, Blesa R, Trullas R, Mahy N. Reduced KIAA0471 mRNA expression in Alzheimer's patients: A new candidate gene product linked to the disease? *Hum Mol Genet.* 2004; 13(21):2607-12.
45. Gerrish A, Russo G, Richards A, Moskvina V, Ivanov D, Harold D, et al. The role of variation at A $\beta$ PP, PSEN1, PSEN2, and MAPT in late onset Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2012; 28(2):377-87.
46. Shea YF, Chu LW, Chan AOK, Ha J, Li Y, Song YQ. A systematic review of familial Alzheimer's disease: Differences in presentation of clinical features among three mutated genes and potential ethnic differences. *J Formos Med Assoc.* 2016; 115(2):67-75.
47. Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, Stahl J, Klunk W, Yu CE, et al. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain.* 2010; 133(4):1143-54.
48. Zarea A, Charbonnier C, Rovelet-Lecrux A, Nicolas G, Rousseau S, Borden A, et al. Seizures in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology.* 2016; 87(9):912-9.
49. Lleó A, Blesa R, Queralt R, Ezquerra M, Molinuevo JL, Peña-Casanova J, et al. Frequency of mutations in the presenilin and amyloid precursor protein genes in early-onset Alzheimer disease in Spain. *Arch Neurol.* 2002; 59(11):1759-63.
50. Leverenz JB, Fishel MA, Peskind ER, Montine TJ, Nochlin D, Steinbart E, et al. Lewy Body Pathology in Familial Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 2006; 63(3):370.
51. Lee S, Viqar F, Zimmerman ME, Narkhede A, Tosto G, Benzinger TLS, et al. White matter hyperintensities are a core feature of Alzheimer's disease: Evidence from the dominantly inherited Alzheimer network. *Ann Neurol.* 2016; 79(6):929-39.
52. Chhatwal JP, Schultz AP, Johnson K, Benzinger TLS, Jack C, Ances BM, et al. Impaired default network functional connectivity in autosomal dominant Alzheimer disease. *Neurology.* 2013; 81(8):736-44.
53. Marcon G, Di Fede G, Giaccone G, Rossi G, Giovagnoli AR, MacCagnano E, et al. A novel italian presenilin 2 gene mutation with prevalent behavioral phenotype. *J Alzheimer's Dis.* 2009; 16(3):509-11.