

Enfermedades Neurodegenerativas

Generalidades

Máster de Investigación en Neurociencias



Universidad de Oviedo

Dr Manuel Menéndez González
Servicio de Neurología, HUCA
Departamento de Morfología

Definición

Las enfermedades neurodegenerativas son afecciones:

1. del sistema nervioso central (fundamentalmente del córtex).
2. asociadas a la edad.
3. lenta e irreversiblemente progresivas.
4. debidas a depósito de proteínas que inducen procesos de muerte celular (proteínopatías), lo que conlleva disminución progresiva de la población neuronal y atrofia cerebral .

Clasificación(es)

Clínica

- Cognitiva (“Demencias”)
- Motora: piramidal (primera motoneurona), asta anterior de la médula (segunda motoneurona), extrapiramidal, ataxias
- Neuropsiquiátrica

Topográfica

- Basado en pruebas de imagen (estructural, metabolismo, funcional...) o necropsia

Biológica/Molecular

- Basado en Biomarcadores (LCR / PET-ligando) o necropsia

Etiológica

- Esporádica
- Familiar
- Transmisible (???)

Proteinopatía	Enfermedad	Esporádica / Familiar	Marcadores histopatológicos
Beta-amiloide	Enfermedad de Alzheimer	Esporádica o familiar	Placas amiloides
Tau	Enfermedad de Alzheimer Demencia Frontotemporal Parálisis Supranuclear Progresiva Degeneración corticobasal	Esporádica o familiar	Ovillos neurofibrilares o depósitos difusos (pretangles)
TDP-43	Demencia Frontotemporal Demencia Frontotemporal con enfermedad de motoneurona Esclerosis Lateral Amiotrófica	Esporádica o familiar	Inclusiones TDP43/ubiquitin positivas
Alpha-sinucleína	Enfermedad de Parkinson Demencia por Cuerpos de Lewy Atrofia Multisistema	Esporádica o familiar	Cuerpos de Lewy
Poliglutaminas (polyQ)	Enfermedad de Huntington Ataxias espinocerebelosas (SCA) tipos 1, 2, 3, 6, 7, 17 Atrofia Dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA) Atrofia muscular espinal y bulbar, ligado al X 1 (SMAX1/SBMA)	Familiar	Inclusiones de poliglutaminas

Epidemiología: Incidencia y Prevalencia

- En España, el 2,1 % de la población padece alguna enfermedad neurodegenerativa
- Variable según el territorio.
- Tanto incidencia como prevalencia aumentan exponencialmente con la edad.

Las enfermedades neurodegenerativas son la pandemia del siglo XXI

Los costes indirectos por afectado, en el año 2015 son de

7.248 €



Impacto socioeconómico

España (2015)

Enfermedad	Número de afectados (miles)	Coste por persona	Coste total (Millones de €)
Alzheimer	717	35000	25095
Parkinson	160	30000	4800

Fuente: Informe Alianza Española de Enfermedades Neurodegenerativas (Neuroalianza)

Mundo (2010)

Enfermedad	Número afectados (millones)	Coste por persona	Coste total (Millones de €)
Alzheimer	6.3	16584	105163
Parkinson	1.2	11153	13933

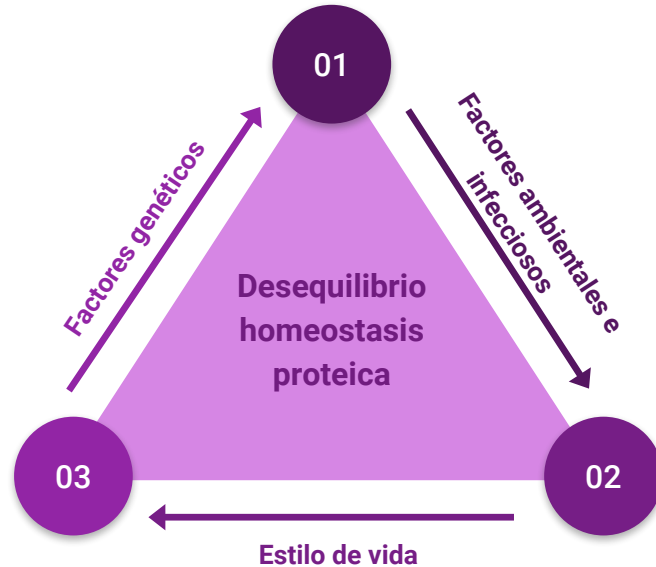
Fuente: CDBE2010 Study Group. Cost of disorders of the brain in Europe 2010.

Etiología

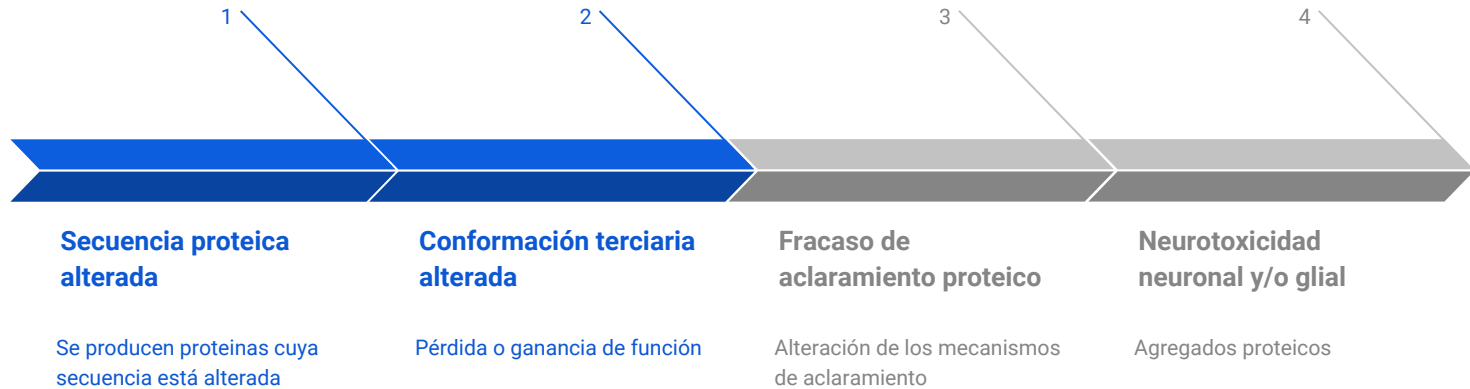
Básicamente, en todas ellas pueden distinguirse dos formas o etiologías:

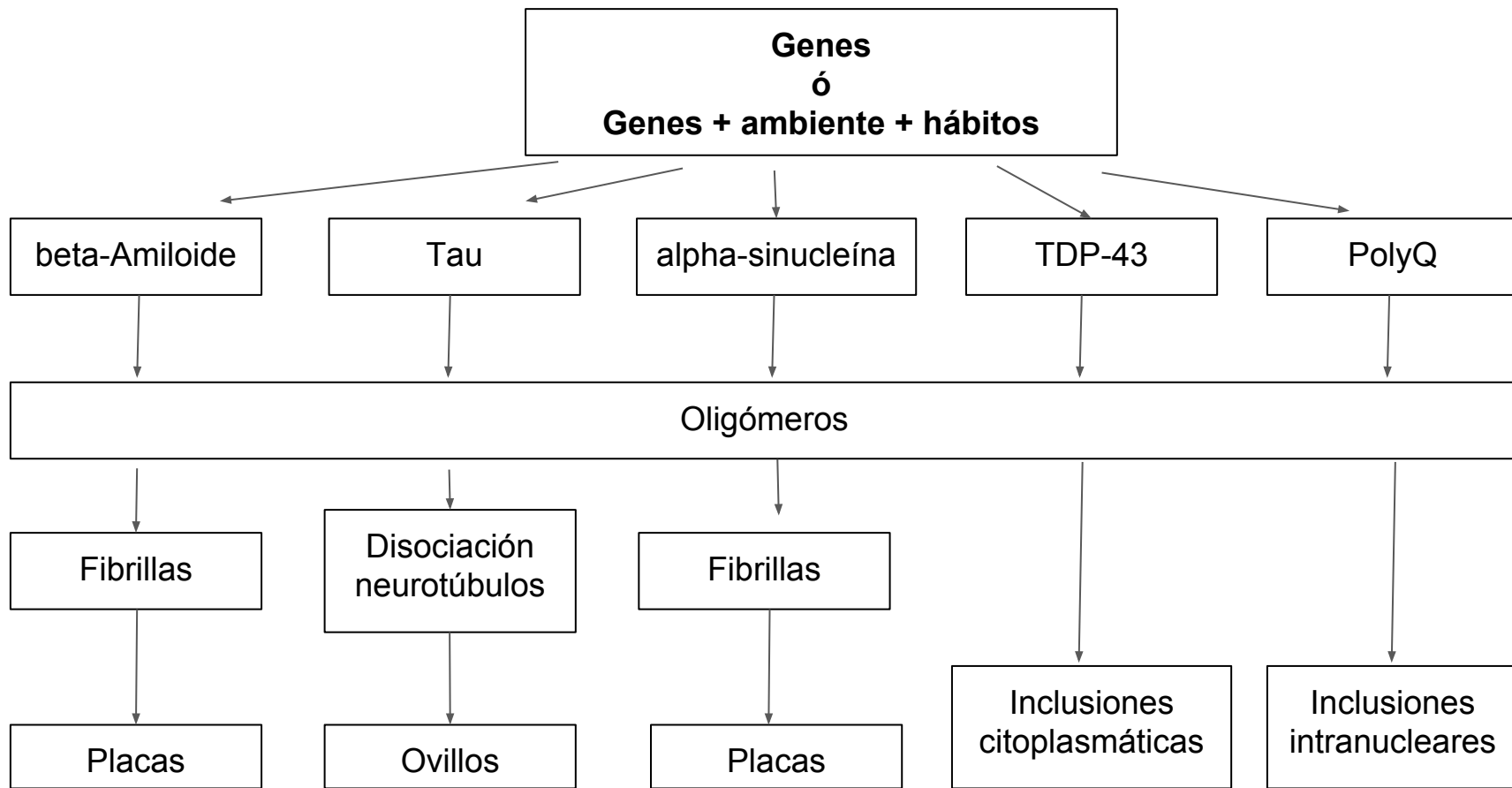
- Las esporádicas: se les supone una etiología denominada "compleja", dado que se deben a una confluencia de factores genéticos, ambientales, y relacionados con el estilo de vida y el riesgo cardiovascular.
- Las formas familiares o genéticas son aquellas causadas por mutaciones (conocidas o no) que siguen un patrón de herencia "mendeliano", bien autosómico dominante bien autosómico recesivo, y por tanto heredables.
 - Para casi todas las enfermedades neurodegenerativas las formas familiares son más infrecuentes que las esporádicas. Por ejemplo la enfermedad de Alzheimer es esporádica en más del 98% de los casos. En la Enfermedad de Parkinson el porcentaje de casos que tiene un origen genético familiar es superior al de la Enfermedad de Alzheimer, si bien la forma genética de esta enfermedad es también mucho más infrecuente que la esporádica.
 - En algunas formas de Demencia Frontotemporal, hasta el 50% de los casos son familiares.

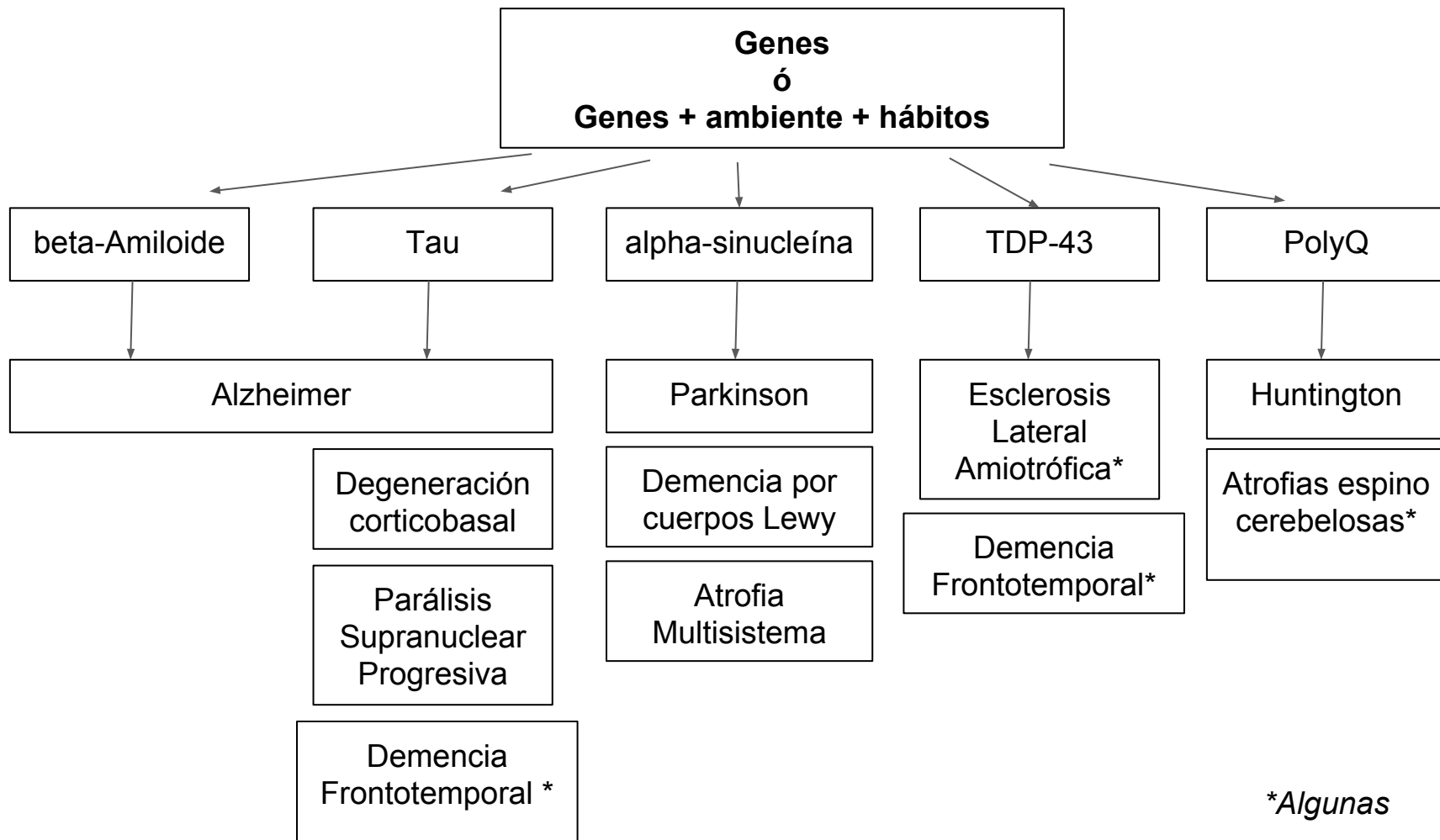
Etiología enfermedades neurodegenerativas esporádicas



Etiología enfermedades neurodegenerativas genéticas







**Algunas*

Solapamiento y heterogeneidad

Solapamiento

- Clínico: distintas enfermedades comparten rasgos fenotípicos

Heterogeneidad

- Variabilidad fenotípica: Una misma enfermedad, distintos fenotipos clínicos

Clínica

- La clínica puede ser muy variada, dependiendo de la topografía del proceso
- “Fenotipo clínico”: conjunto de signos y síntomas característicos de una enfermedad o subtipo.
- Desde el punto de vista clínico se suelen clasificar en base a sus manifestaciones iniciales. Este enfoque es útil en la práctica clínica, porque nos ayuda a clasificar los casos ya desde el motivo de consulta inicial.
 - Así, por ejemplo, se suele distinguir entre aquellas enfermedades que presentan fundamentalmente trastornos del movimiento, como la Enfermedad de Parkinson, de aquellas que producen fundamentalmente deterioro cognitivo, como la Enfermedad de Alzheimer.

Fenómenos clínico-genéticos-patológicos

- Pleiotropismo molecular: una misma proteinopatía produce una variedad de cuadros clínicos
- Pleiotropismo genético: una misma mutación produce una variedad de cuadros clínicos
- Rasgos poligénicos: manifestaciones clínicas que pueden ser producidas por mutaciones distintas

Diagnóstico

Protocolo para alcanzar un diagnóstico
sindrómico y descartar otras enfermedades no
neurodegenerativas que pueden producir un
cuadro clínico similar

- Historia clínica
- Exploración neurológica
- Evaluación neuropsicológica
- Analítica de sangre
- Neuroimagen estructural cualitativa
(TC o RM cerebral)

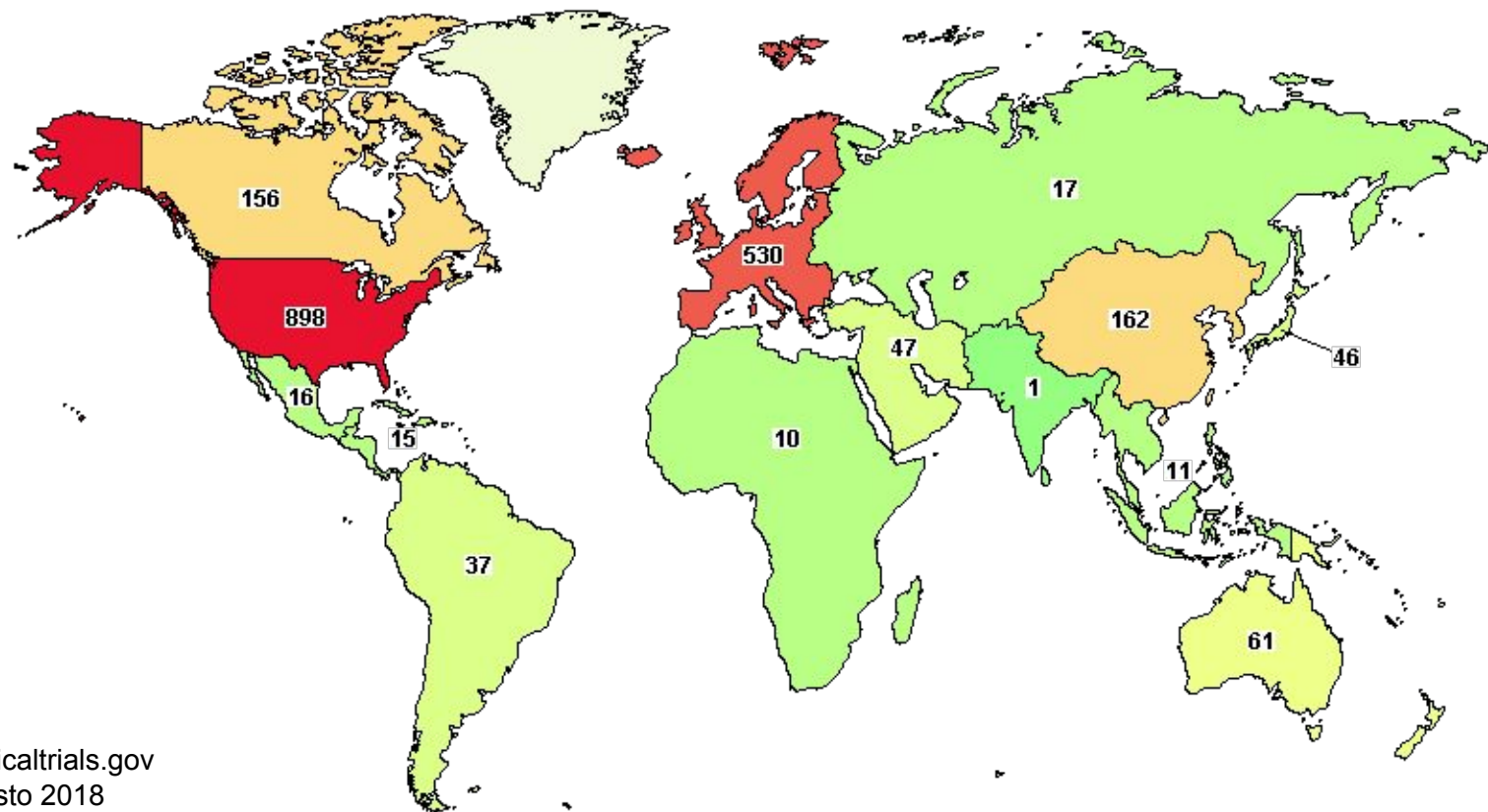
Pruebas para “confirmar” una sospecha
diagnóstica concreta o para hacer el diagnóstico
diferencial entre varias enfermedades
neurodegenerativas (biomarcadores)

- Laboratorio (analítica de LCR)
- Genética
- Neuroimagen estructural cuantitativa (RM)
- Neuroimagen funcional
(FDG-PET, DaTSPECT)
- Neuroimagen molecular (PET de amiloide)

Tratamiento

- Prevención
 - No existe tratamiento farmacológico.
- Neuroprotección
 - No existe tratamiento farmacológico.
- Tratamiento etiológico o fisiopatológico
 - No existe
- Tratamiento sintomático
 - Síntomas motores extrapiramidales
 - Deterioro cognitivo
 - Síntomas neuropsiquiátricos
 - Trastorno conductual

Ensayos clínicos activos para enfermedades neurodegenerativas



Fuente: clinicaltrials.gov
Fecha: Agosto 2018

Referencias

Libros

- Alberca R, López-Pousa S. Enfermedad de Alzheimer y Otras Demencias. Panamericana, Madrid, 2011.
- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurología Clínica, Quinta Edición. Elsevier, Barcelona, 2011
- Jankovic J, Tolosa E. Parkinson´s Disease and Movement Disorders. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007.
- Menéndez-González M, Calatayud MT. Atención al paciente con deterioro cognitivo de origen neurodegenerativo. iMedPub, 2015
- Menéndez-González M. Atlas of biomarkers for Alzheimer´s disease. Springer 2014
- Zarranz JJ. Neurología. Elsevier, Barcelona, 2011.