

ACTUALIZACIÓN POR TEMAS

Enfermedad de Alzheimer Estado Actual y Perspectivas

Lorena Castillo*
Alfonso Escobar*

Introducción e historia

La demencia puede ser definida como una alteración persistente de la función intelectual, que afecta por lo menos 3 de las siguientes funciones mentales: lenguaje, memoria, emoción, personalidad, orientación visuo-espacial y cognoscitiva (abstracción, juicio, cálculo). La aclaración de que el deterioro intelectual debe ser adquirido, permite distinguir la demencia de los síndromes de retardo mental congénito.

Históricamente, el término "demencia" se ha utilizado en diferentes formas. Fue introducido en América por Benjamín Rush, en 1812, quien tomó el término de Pinel, un famoso psiquiatra francés que lo usaba para referirse a los pacientes con deterioro intelectual e idiocia. Desde su introducción, el término se ha definido varias veces, reflejando la evolución progresiva del conocimiento de las alteraciones que producen deterioro intelectual; también como el cambio en los criterios para identificar y diagnosticar la demencia.

En 1907, Alois Alzheimer describió la enfermedad que ahora lleva su nombre. En un asilo en Frankfurt-am-Main, observó a una mujer de 57 años con alteraciones de memoria, lenguaje anormal (parafasias, alteraciones en la comprensión, etc.), y marcha, coordinación y reflejos normales. La paciente presentó deterioro progresivo y falleció 4 años después. En la autopsia, el cerebro se encontró atrófico. El estudio microscópico mostró pérdida de neuronas corticales, cambios degenerativos neurofibrilares y diferentes focos miliares (placas seniles) en la corteza. Los datos clínicos y patológicos reportados por Alzheimer se consideran ahora como característicos de la enfermedad.

Frecuencia

La prevalencia clínica de la enfermedad de Alzheimer (EA) en la población general es del 1 al 3%. Entre los individuos de 65 años, del 10 al 15% muestran alguna forma de demencia; en los mayores de 80 años, la incidencia es del 15%. Del 50 al 60% de los pacientes con demencia tienen enfermedad de Alzheimer, por lo tanto, se puede inferir que entre los individuos de 65 años en adelante la inciden-

cia de EA, diagnosticada o no clínicamente, varía entre el 5 y el 10%.

Manifestaciones clínicas

Clínicamente, los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen deterioro intelectual progresivo sin remisiones y los periodos de evolución en meseta son muy raros. La secuencia con la que se pierden las funciones mentales y el orden temporal en el que ocurren las alteraciones conductuales y neurológicas son de mucho valor para el diagnóstico clínico.

El curso clínico de la enfermedad puede dividirse en 3 estadios (Berg y cols., 1982).

Las alteraciones de la memoria son siempre el síntoma que anuncia el inicio de la enfermedad. Las alteraciones del juicio son evidentes y el paciente es incapaz de razonar los problemas. En su medio familiar, mientras puede realizar la mayoría de las tareas rutinarias, no se observan claramente éstas fallas. Después puede presentar afasia, apraxia y agnosia, junto con los déficits cognoscitivos. La apatía inicial se torna después inquietud. En las fases terminales hay alteración de prácticamente todas las capacidades intelectuales y se observan alteraciones motoras.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se basa en el reconocimiento de los datos clínicos que confirman las alteraciones neuropatológicas características en estudios histopatológicos. No hay resultados patognomónicos de laboratorio, pero los estudios de laboratorio ayudan a excluir las enfermedades que pueden simular la EA. Los resultados de los exámenes de sangre y orina son normales. El LCR es normal o tiene sólo una elevación leve de las proteínas. Algunas investigaciones muestran ciertas alteraciones, pero no se ha establecido su significado exacto.

El EEG y la TAC son estudios útiles para el diagnóstico diferencial de la EA, aunque no para el diagnóstico definitivo.

Harner (1975) enfatizó que la mayoría de las causas de demencia que pueden tratarse, se asocian con alteraciones electroencefalográficas prominentes, mientras que las demencias corticales degenerativas muestran pocas

* Departamento de Patología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, S.S. y Departamento de Neurobiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. 04510 México, D. F.

alteraciones en los estudios tempranos. Al principio de la enfermedad se reduce la amplitud y disminuye la actividad alfa. Conforme ésta progresa, aumenta la actividad theta irregular de baja amplitud, con alteraciones de predominio frontal. Las anomalías focales son muy raras.

La tomografía axial computarizada es esencial para evaluar al paciente con demencia. Los sujetos con la enfermedad de Alzheimer generalmente muestran dilatación ventricular y amplitud de los surcos de la convexidad; sin embargo, éste es inespecífico ya que hay pacientes demenciados sin atrofia, y atrofia cortical sin demencia.

En los estudios se puede apreciar que disminuye el flujo sanguíneo cerebral en los pacientes con EA; ésta reducción del flujo se correlaciona con la intensidad de la demencia; los cambios son más evidentes en las regiones parieto-occipitales y temporal posterior.

La tomografía por emisión de positrones demuestra una disminución de la actividad metabólica cerebral que es más importante en la corteza de asociación frontal, temporal posterior y parietal.

Los estudios neuropsicológicos de pacientes con demencia ayudan a identificar y cuantificar los déficits cognoscitivos y de memoria, pero no en el diagnóstico etiológico del problema.

Neuropatología

Las manifestaciones clínicas de la EA reflejan la topografía y progresión de la degeneración cortical neuronal. El material neuropatológico disponible de las autopsias representa los estadios más avanzados de la enfermedad, por lo tanto el curso de la enfermedad debe reconstruirse hipotéticamente basándose en los cambios patológicos observados.

El peso del cerebro, que normalmente es de 1 200 a 1 450 g, llega a pesar hasta 1 000 g o menos. La arterioesclerosis que se puede observar es leve o no la hay. Se observa una importante atrofia generalizada, más pronunciada en los lóbulos frontales y temporales; sin embargo, la ausencia de atrofia no excluye el diagnóstico. Además de la atrofia generalizada, disminuye el tamaño de los ganglios basales y del tálamo. Aumenta el volumen del sistema ventricular.

El examen microscópico (neuropatológico) del cerebro muestra alteraciones características:

- i. Placas neuríticas o seniles
- ii. Marañas neurofibrilares
- iii. Degeneración granulovacuolar

Placas neuríticas o seniles

Se observan en la corteza atrófica con las tinciones de plata. Son estructuras patológicas esféricas situadas en el neuropilo, entre los cuerpos neuronales. Están formadas por un centro muy argirofílico rodeado de filamentos anormales (fibras astrogliales, neuríticas y microgliales alteradas). El centro de la placa senil (PS) presenta todas las propiedades características del amiloide: argirofilia, metacromasia roja, fijación con rojo congo (congofílicas) y birrefringencia bajo la luz polarizada. Contiene glucoproteínas y polisacáridos. Se han observado diferentes

actividades enzimáticas en su periferia: fosfoamidasa, deshidrogenasa, citocromo oxidasa, acetilcolinesterasa y fosfatasa ácida.

En cuanto a la patogénesis de las placas seniles, se han propuesto diferentes teorías y mecanismos. Algunos autores las consideran como el resultado de las reacciones antígeno-anticuerpo o de histo-incompatibilidad (Dirvry, 1952; Walford, 1962). Para otros, se forman con fibras neuríticas alteradas (axones y dendritas) con depósitos amiláceos secundarios a la degeneración primaria neuronal (Terry, 1964; Wisniewsky, 1970). Otros autores postulan que la placa senil se debe a una alteración capilar terminal, con obstrucción de su luz por el depósito amiloide que actúa como un cuerpo extraño y provoca una reacción astrogliar y microglial, así como cambios neuríticos (Constantinidis, 1982).

Las placas seniles se encuentran, en su mayoría, en la corteza cerebral (frontal, temporal y occipital). En el hipocampo se observan múltiples placas seniles en la alo-corteza y alrededor de la fascia dentada, así como en el subículo. En la sustancia gris subcortical, son abundantes en las amígdalas, escasas en el hipotálamo y muy raras en el tálamo y el cerebelo. Nunca se ven en la médula espinal. Se pueden observar también en pacientes con síndrome de Down, encefalopatía por plomo, enfermedad de Creutzfeld-Jakob y con Kuru.

Marañas neurofibrilares

Estas son características de la enfermedad de Alzheimer en presencia de las placas seniles, ya que pueden encontrarse en otras patologías y en sitios diferentes. La primera estructura en la que aparecen es el hipocampo, sobre todo en la alo-corteza, en el subículo y en el sector de Sommer. También son numerosas en el núcleo amigdalino y en la neocorteza.

Además de ser argirofílicas, muestran birrefringencia rojo-verde cuando se tiñen con rojo congo y se ven bajo luz polarizada.

En los estudios con microscopio electrónico se observa que están compuestas por filamentos helicoidales apareados, formados por 2 filamentos sólidos de 100 Å de diámetro, que se cruzan uno sobre otro cada 80 nanómetros. Se considera que son el resultado de una síntesis proteica alterada.

Degeneración granulovacuolar

Es la tercera característica histopatológica observada en la enfermedad de Alzheimer. Las neuronas afectadas muestran racimos de vacuolas intracitoplásmicas de 5 o más micras de diámetro, que contienen gránulos de 0.5 a 1.5 micras. Las partículas centrales se tiñen con hematoxilina y eosina.

Esta alteración se observa exclusivamente en el hipocampo (subículo y sector de Sommer) y también se cree que se forman por síntesis proteica alterada. Todo esto lleva a realizar las siguientes consideraciones: 1) Los mecanismos de la memoria se relaciona con la síntesis proteica. 2) La puomicina, que inhibe la síntesis de proteínas, produce amnesia cuando se inyecta bilateralmente en el hipocampo. 3) El hipocampo es parte del circuito de Papez y su integridad es determinante en la

memoria y 4) La amnesia en la enfermedad de Alzheimer puede estar relacionada con una alteración en la síntesis proteica de las neuronas del hipocampo, con la consecuente formación de marañas neurofibrilares y degeneración granulovacuolar.

Fisiopatología

La etiología de la enfermedad de Alzheimer todavía no cuenta con una hipótesis que sea capaz de explicar por sí misma todas las alteraciones clínicas y patológicas encontradas. Se han propuesto varios modelos que se revisarán en forma breve en los siguientes párrafos:

1. *El modelo genético*

Hay familias en las que la incidencia de la enfermedad es alta. Este hecho por sí solo constituye una fuerte evidencia de que la participación de un factor hereditario está presente al menos en algunas formas de la enfermedad.

De los estudios realizados por los Dres. Breitner y Folstein, se concluye que existen 2 formas de la enfermedad: una relativamente leve, que no es genética; que afecta a personas de edad avanzada, y otra variante genética transmitida, en personas más jóvenes.

El modelo genético se apoya en el hecho de que la mayoría de los pacientes con síndrome de Down desarrollan la enfermedad de Alzheimer alrededor de los 35 años. Sin embargo, los argumentos en contra postulan que no se ha identificado ninguna anomalía constante.

2. *El modelo de proteínas anormales*

Los 3 datos característicos de la enfermedad (placas seniles, marañas neurofibrilares y degeneración granulovacuolar) reflejan una acumulación de proteínas anormales en el cerebro. Las preguntas que surgen a causa de esto cuestionan el origen de tales proteínas: si la síntesis es dirigida por un gen anormal o si son proteínas normales modificadas por enzimas anormales o por agentes infecciosos.

Glennner ha propuesto que "las proteínas amiloidogénicas en la sangre pueden ser convertidas en amiloide por una enzima. Este daña los vasos y produce la salida de las proteínas, que son tóxicas para las neuronas, al tejido cerebral, y activan una enzima que convierte los neurofilamentos en su forma helicoidal, lo cual daña a las neuronas, por lo que quedan englobadas en la placa senil." Además, el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer sintetiza cantidades subnormales de proteínas en general.

3. *El modelo infeccioso*

Hay 2 razones para considerar ésta hipótesis: la enfermedad de Creutzfeld-Jakob y el escrapie. Ambas enfermedades pueden ser transmitidas por un agente infeccioso, presumiblemente un virus, que puede ser aislado del cerebro. Sin embargo, parece que el agente causal de la enfermedad de Alzheimer no es un virus que se pueda aislar del cerebro. Sin embargo, parece que el agente causal no es un virus completo, sino un agente llamado Prion, que es una partícula proteica que fue aislada

del cerebro de una oveja con escrapie. Se ha dicho que el amiloide de la enfermedad de Alzheimer puede ser una colección de priones, pero los experimentos que han tratado de transmitir la enfermedad no han sido satisfactorios; quizá el agente infeccioso requiera una alteración genética particular, un defecto inmune o una exposición previa a una toxina ambiental.

4. *El modelo tóxico*

Algunos investigadores creen que hay evidencia para postular que las sales de aluminio pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad. Estas sales pueden encontrarse en el agua, en la comida, en las drogas, o liberarse de utensilios fabricados de aluminio. Se sabe que el aluminio se acumula preferentemente en las neuronas, formando marañas neurofibrilares.

Se han observado cuadros de demencia irreversible en pacientes sometidos a diálisis repetidas con soluciones que contienen aluminio, asociados a niveles elevados de aluminio en el cerebro. Es posible que el aluminio por sí mismo no de lugar a los datos clínicos y patológicos de la enfermedad, pero su presencia contribuye a que aparezca en las personas expuestas a otros factores etiológicos

5. *El modelo del flujo sanguíneo*

En la enfermedad de Alzheimer disminuye la circulación cerebral, pero no hay aumento compensatorio en la extracción de O_2 . En esta enfermedad, tanto el flujo sanguíneo como el consumo de oxígeno disminuyen hasta en un 30% en comparación con lo que acontece en los ancianos sin demencia.

En el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer disminuye el consumo de glucosa del 30 al 50%; además, la fosfofructokinasa, una enzima que convierte la glucosa en intermediarios de alta energía, aparece disminuida en las muestras de cerebro y en el cultivo de células cutáneas.

Quizá la pérdida de los nervios que controlan el flujo sanguíneo evite el transporte adecuado de sangre a las neuronas.

6. *El modelo de acetilcolina*

Las drogas que bloquean los receptores muscarínicos centrales de la acetilcolina (ACo) alteran las funciones cognitivas y producen estados amnésicos transitorios, por lo tanto, se considera que la neurotransmisión colinérgica desempeña un papel en el proceso de la memoria reciente.

En 1976 Davis y Bowen reportaron la primera anomalía bioquímica en la Enfermedad de Alzheimer. Encontraron que en el hipocampo y en la corteza cerebral, los niveles de la colina acetiltransferasa (CAT) se reducen de un 60 a un 90%. Esta enzima cataliza la síntesis de ACo a partir de sus precursores colina y acetil coenzima A.

Las neuronas colinérgicas son las únicas que necesitan ACo como precursor tanto del neurotransmisor como de la fosfatidilcolina, un constituyente de la membrana celular.

Los estudios neuroanatómicos indican que en los primates, la mayor parte del sistema colinérgico se encuentra en el núcleo basal de Meynert (NBM). Los cuerpos

neuronales del septum medial y la banda diagonal de Broca inervan el hipocampo y la corteza occipital, mientras que los del NBM se proyectan principalmente a la corteza frontal, prefrontal y parietal.

Los pacientes con esta enfermedad tienen una pérdida selectiva e importante de las neuronas del NBM, y los hallazgos patológicos indican que ésta es la causa del déficit colinérgico en la corteza y en el hipocampo. La inervación colinérgica es importante para la evolución de las placas seniles. Las placas inmaduras son ricas en acetilcolinesterasa y tienen poco amiloide. Las placas maduras tienen una concentración semejante de ambos y las placas más viejas contienen mucho amiloide y poca acetilcolinesterasa.

7. Otros neurotransmisores

Hay numerosos informes sobre las anomalías relacionadas con diferentes neurotransmisores en pacientes con enfermedad de Alzheimer, que incluyen, además de las ya mencionadas sobre la ACo, la disminución de los niveles de GABA, somatostatina, beta-endorfinas y vasopresina.

La disminución de los niveles de somatostatina en la corteza y en el hipocampo, parece reflejar alteraciones neuronales en un sistema probablemente intrínseco y diferente al de las vías colinérgicas del NBM.

Se ha informado acerca de alteraciones en el nivel de noradrenalina con degeneración del *locus coeruleus* en pacientes relativamente jóvenes que padecen la enfermedad, mientras que en los ancianos éste permanece relativamente intacto.

Los estudios preliminares de tirosina hidroxilasa, dopamina beta hidroxilasa y mono amino oxidasa indican que las alteraciones en la actividad de éstas enzimas no son importantes.

Perspectivas Terapéuticas

Hasta ahora no se cuenta con un tratamiento *específico* para la enfermedad de Alzheimer, por lo que el tratamiento sigue siendo sintomático.

Se han utilizado diversos tratamientos, tales como vasodilatadores, estimulantes, anabólicos, anticoagulantes, vitaminas, quelantes, precursores aminoácidos, oxígeno hiperbárico, etc., pero hasta ahora, los beneficios reportados han sido mínimos. Basándose en las alteraciones mencionadas de los diferentes neurotransmisores, se han administrado medicamentos que ayudan a corregir las anomalías encontradas.

La disminución de la actividad presináptica de la ACo con receptores muscarínicos intactos, ha llevado a que se hagan ensayos terapéuticos tanto con precursores de ACo (colina, lecitina) como con activadores colinérgicos (fisostigmina, arecolina, deanol).

Algunos informes concluyen que si se aplican al principio de la enfermedad, cuando la demencia no es aún muy grave, se puede obtener algún beneficio.

También se ha indicado (Constantinidis, 1982) que la administración de gabaérgicos (progabide), que pueden cruzar la barrera hematoencefálica, produce mejoría en todos los síntomas, sobre todo en los reflejos de presión y búsqueda. También se ha planteado el tratamiento con L-cicloserina, que inhibe la GABA transaminasa.

En cuanto a los tratamientos con vasopresina, ACTH, endorfinas o sustancias análogas, no se ha informado que sean satisfactorios.

Las terapias conductuales y psicológicas que tienen por objeto mantener las capacidades residuales y disminuir el sentimiento de inutilidad del paciente y de su familia, pueden ser benéficas si se le indican a la familia las alteraciones y el deterioro que pueden esperarse, y se ayudará a mantener la integridad del apoyo familiar para el paciente con Enfermedad de Alzheimer.

REFERENCIAS

1. ADAMS R D: Degenerative diseases of the nervous system. En: R D Adams, M Victor (Eds). *Principles of Neurology*. McGraw-Hill, 794, 832 1981.
2. ALONSO M A, Escobar A y cols: Enfermedad de Alzheimer. Presentación de 7 casos en 3 familias. *Rev Invest Clin* 38:261-267, México, 1986.
3. BERG L: Does Alzheimer disease represent an exaggeration of normal aging? *Arch Neurol*. 42:737-739, 1981.
4. BOLLER F y cols: Parkinson disease, dementia and Alzheimer disease: Clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 7:329-335, 1980.
5. CONSTANTINIDIS J, RICHARD J: Alzheimer disease. En: J A M Fredericks. (Ed). *Handbook of Clinical Neurology* (Neurobehavioral disorders). Vo. 2 (46),247-282, 1985.
6. COYLE J T y cols: Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*. 219:1184-1189, 1983.
7. CUMMINGS J L, BENSON D F: *Dementia: A Clinical Approach*, Butterworths, 1983.
8. CHANG C H: Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 35:1544-1550, Cleveland 1985.
9. DAVIS P, MALONEY A J: Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1403, dic. 1976.
10. DUFFY F H y cols: Lecithin: absence of neurophysiologic effect in Alzheimer disease by EEG topography. *Neurology* 37:1015-1019, Minneapolis, 1987.
11. FRIEDE R L y cols: Alzheimer's disease. *Neurology* 12,212-222, Minneapolis, 1975.
12. GIBSON C J y cols: CSF monoamine metabolite levels in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch Neurol*. 42:489-492, 1985.
13. GRUNDKE I y cols: Alzheimer neurofibrillary tangles: antiserum and immunohytological staining. *Ann Neurol*. 6:532-537, 1979.
14. HAYMAN A y cols: Early-onset Alzheimer's disease. *Neurology*. 37:980-984, 1987.
15. KARP N: Dementia in adults. En: A B Baker, L J Baker (Eds). *Clinical Neurology*, 1-31, Filadelfia, 1982.

16. KAY A D y cols: Cerebrospinal fluid biopterin is decreased in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 43:996-999, 1986.
17. MANDYBUR T I: The incidence of cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease. *Neurology* 25:120-126 Minneap, 1975.
18. MANN M A y cols: Changes in the monoamine containing neurones of the human CNS in senile dementia. *Brit J Psychiat* 136:533-541, 1980.
19. MAZUREK M F y cols: Oxytocin in Alzheimer's disease: postmortem brain levels. *Neurology* 37:1001-1003, Minneap 1987.
20. MILLER A E: Immunological studies in senile dementia of the Alzheimer type: evidence for enhanced suppressor cell activity. *Ann Neurol*. 10:506-510, 1981.
21. PERRY A K y cols: Neuropathological system in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 51:-279,287, 1981.
22. PETTEGREW S W: Genetic neurologic disease. En: P N Rossenberg (Ed). *The Clinical Neurosciences*. Churchill, Livingstone, 43-45. 1985.
23. PRO J D y cols: Presenile Alzheimer disease: amyloid plaques in the cerebellum: *Neurology*. 30:820-825, 1980.
24. TIDEIKSAAR R: Diagnóstico de la demencia. *Mundo Médico*, 9-22, 1986.
25. WELLS C H: Organic mental disease. En: H I Kaplan, B J Sadock (Eds). *Textbook of Psychiatry* Williams & Wilkins. 834-822, 1985.
26. WHITEHOUSE P J: The concept of subcortical and cortical dementia: another look. *Ann Neurol* 19:1-6, 1986.
27. WHITEHOUSE P J: Understanding the etiology of Alzheimer's disease. *Neurologic clinics* 4:427-437, 1986.
28. WHITEHOUSE P J: Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*. 215:1237-1239, 1982.
29. WISNIEWSKI H M y cols: Ultrastructure of paired helical filaments of Alzheimer's neurofibrillary tangles. *J Neuropathol Exp Neurol* 43:643-656, 1984.
30. WURTMAN R J: Alzheimer's disease. *Sci Amer* 252:48-56, 1985.