

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Dr. Ventura Anciones
Jefe de Servicio de Neurología
Hospital la Zarzuela
Sanatorio Ntra. Sra. Rosario Madrid

INTROITO

Si tenemos que contestar con un sí o no a esta pregunta, Y un día el hombre percibió que una sombra caminaba por su tarde. Por un instante pensó, incómodo, que debería dejar de soñarse, recuperar del gris el claroscuro y del blanco sucio los colores. Volver quizás a un tiempo de desvanes...

Mostró extrañeza: aquella casa ya no era, aquel sombrero, la biblioteca asimétrica, la llamada del jardín, el ocre vicioso de la luz, el busto, el rostro...

Pero el viento ladrón de la memoria se afanaba en sus ventanas entreabiertas, simuló formas y rumores, apartó ríos, soles y otras dichas, también dejó sin alma los dolores y abrió caminos por sus grietas.

Y aquellos, tantos días, una vida entera, los numerosos años: el amigo, la madre, la moneda y su espalda, el enigma del amor y otros secretos, el pétalo del libro viejo, el tiempo de los hijos, las dudas de la espada...

Aquel extraño viento que vino de la calma, con su color cansado, con su tiempo frío en cada hora, le supo dar tiniebla a su destino y constancia a su noche. Sabía que los dioses omiten cualquier juicio y que entraba y salía incesante.... Y le han visto....

Hoy robó un adiós, mañana el aroma de las rosas, otra día la precisión del reloj, los rostros gastados de los suyos, su sillón, el gesto certero, el primer afecto....

¿A dónde se han llevado sus palabras? ¿A dónde sus acentos? ¿En que noche perdida dormitan sus esfuerzos? Se fueron los Demiurgos a otros cuentos. La página está en blanco de números y versos.

Y todos los supieron: vaciada el alma, ausente la voz, sin azar siquiera y sin recuerdos. Como materia lunar sin memoria de muerte.

Agravado por tanto desamparo inauguró su nada con la bala intacta, sin Ganges a la espera, con ninguna certeza.

Y todos vieron que era verdadero. Que el viento ladrón de los sentidos que habitan en el tiempo, saqueó su alma entera y dejó yermo su sueño. Y le han puesto nombre extraño a tamaño despojo, a tan grave daño.... Quizás también somos neurólogos por eso....

Y porque soy neurólogo os cuento....

Dentro de las Enfermedades que cursan con Demencia, la Enfermedad de Alzheimer es la más conocida, frecuente y paradigmática de todas ellas, aunque por supuesto el mundo de las demencias abarca una patología muchísimo más amplia.

La demencia ha pasado de ser un problema médico al que se le daba una relativa importancia hasta los años setenta del siglo pasado, para convertirse hoy en una de las preocupaciones sanitarias más importantes de todo del mundo desarrollado.

ESTE CAMBIO OBEDECE A TRES RAZONES:

1º Al cambio conceptual: antes se consideraba que el deterioro cognitivo era un elemento inherente a la edad y se establecía como "normal" el déficit intelectual que acontecía en el paciente añoso. Existía la estereotipia de "demencia senil" como sinónimo de envejecimiento cerebral normal en relación con la edad.

2º La constatación de un aumento de la edad de la población y en ese progresivo envejecimiento existe un aumento relevante del riesgo de demencia.

3º Desde la óptica sociosanitaria: el aumento de la edad de vida (en un siglo se ha duplicado en nuestro entorno) y la reducción de la natalidad, hace que el envejecimiento de la población se esté incrementando a gran velocidad, lo cual supone un aumento de todo tipo de necesidades (presupuestarias y organizativas) para atender a ese segmento de población en crecimiento imparable.

El 11% de las Consultas Neurológicas de nuestro servicio acude para valoración de un deterioro intelectual (solamente las cefaleas con un 28% ocupan un lugar mas preeminente).

Esto ha obligado a todos los Servicios de Neurología de cierta entidad a crear Unidades Específicas para el Estudio y tratamiento de las Demencias, donde un equipo multidisciplinario atiende tamaña patología.

¿QUÉ ES UNA DEMENCIA?

Desde un punto de vista didáctico la DEMENCIA abarca una serie de datos que tienen que ser claramente constatados por el clínico:

1º DEBE SER UN DETERIORO GLOBAL DEL LAS FUNCIONES INTELECTIVAS (que excluye pues un defecto de funciones puntuales deterioradas, por ejemplo la afasia).

2º IMPLICA QUE ESAS FUNCIONES PERDIDAS YA SE POSEIAN PREVIAMENTE (que la diferencia de la Oligofrenia)

3º NECESITAN QUE EL PACIENTE TENGA EL NIVEL DE VIGILANCIA INTACTO

(se excluyen pues los cuadros confusionales, encefalopatías, delirios, comas) y

4º QUE CUANTITATIVAMENTE, EL DEFECTO COGNITIVO LE INTERFIERA CON SU RENDIMIENTO LABORAL Y SOCIAL Y LE HAGA PERDER SU AUTONOMIA PERSONAL.

¿CUÁNDO HABLAMOS DE DEMENCIA Y CUANDO DE DEFECTO COGNITIVO LIGADO A LA EDAD?

Asumido de manera unánime, que la edad conlleva a una pérdida de las funciones fisiológicas del organismo, al que por supuesto no es ajeno el cerebro, el problema se presenta cuando el médico atiende por vez primera a un paciente de edad, que se queja de una pérdida de las funciones intelectivas en especial de la memoria reciente, la dificultades del aprendizaje, la nominación de personas y objetos, los defectos visuoespaciales (la discriminación de caras) y la perdida de habilidades ejecutivas simultáneas.

La frontera entre envejecimiento normal y primaras manifestaciones de una deterioro cognitivo leve y a su vez de una incipiente demencia son difusas y un verdadero reto para el neurólogo. Para ello se recurre a una serie de exploraciones neurológicas que el especialista realiza en consulta, como son los Test Neuropsicológicos que son indiciarios de la orientación ulterior del paciente.

En múltiples estudios realizados sobre la población con muchos años de seguimiento y múltiples variables metodológicas. Se sabe que aquellas cohortes que acuden al neurólogo quejándose de problemas de memoria – que también valora la familia- y con test normales, el riesgo de padecer Demencia es muy bajo. Por el contrario, si en los mismos supuestos los Test son patológicos en el área de la memoria, el riesgo de enfermedad demenciante es alto.

No existen test biológicos (analíticas), ni tampoco de neuroimagen (Resonancias magnética, PET, SPECT...) que determinen de manera cierta si el paciente que se queja de alteraciones de memoria en sus primeras fases puede derivar en una demencia.

No obstante, estudios de investigación corroborados con la práctica clínica, revelan que el enfermo con deterioro cognitivo leve y atrofia del hipocampo en Resonancia Magnética o con hipoperfusión témporoparietal en el SPECT, tienen más riesgo de desarrollar una Enfermedad de Alzheimer. También se sabe que estos pacientes con problemas mnésticos y marcadores genéticos determinados (como la apoE-4) tienen un índice mas alto de sufrir demencia.

Por todo ello, establecido que la frontera es difusa, ante un paciente que aqueja problemas de memoria, que su familia constata esos hechos y que la valoración en consulta neurológica así lo establece, la sumación de pruebas complementarias (test neuropsicológicos, Pruebas de imagen estructural o funcional y marcadores) puede ser útil como valor predictivo en el diagnóstico.

CAUSAS DE DEMENCIA

1º ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DEL CEREBRO.

Enfermedad de ALZHEIMER

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Enfermedad de los Cuerpos de Lewy

Corea de Huntington

Demencia Frontotemporal

Otras

2º ENFERMEDADES VASCULARES CEREBRALES

Demencia vascular multiinfarto, leucoencefalopatía de Binswanger, MAV, estados de hipoperfusión y otras.

3º DE CAUSA METABOLICA EXTRACEREBRAL AQUIRIDA.

Anoxia

Tóxicos

Hipo o hipertiroidismo

Insuficiencia renal y demencia dialítica

Deficit vitamínicos

Alcoholismo y drogas.

Panhipopituitarismo

4º TUMORES CEREBRALES

Gliomas

Grandes meningiomas frontales

Metástasis cerebrales

Síndromes paraneoplásicos (“Encefalitis límbica”)

Procesos que afecten el Cuerpo Calloso

5º TRAUMATISMOS

Grandes lesiones que cursen con daño axonal difuso

Grandes traumatismos craneoencefálicos

Traumatismo frontales

Demencia pugilística

6º HIDROCEFALIA (“NORMOTENSIVA”)

7º ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL SNC Y MENINGES

Sobre todo las denominadas INFECCIONES CRONICAS y ENCEFALOPATIAS POR VIRUS LENTOS.

8º ENFERMEDADES METABOLICAS CONGENITAS Y DE DEPOSITO

9º ENFERMEDADES DESMILIENIZANTES

LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)

Supone entre el 45-60% de todos los procesos demenciantes (en segundo lugar está la Demencia Vascular (25-30%). Se constituye en sí misma en el eje clínico y social de todas las demencias y es indudablemente el reto sociosanitario más importante en el campo de la Neurología. No obstante, a partir de una edad (80 años) el deterioro entremezcla factores vasculares al proceso degenerativo, al punto que en estudios histopatológicos los datos ligados a la angiopatía posiblemente superan el neurodegenerativo.

Dos grupos etiológicos: la forma familiar (infrecuente) y la forma esporádica (la más numerosa)

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR

Poco frecuente (2% de la totalidad), se corresponden con una herencia dominante e inicio precoz (antes de los 65 años) y están incriminados al menos varios genes cuyas mutaciones producen el proceso degenerativo cerebral. Los portadores del gen de la Presenilina 1 y 2 tienen una alta penetrancia.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ESPORADICA

Es con mucho la más frecuente, la referente de todas las demencias, y cuyo factor o factores desencadenantes se desconocen. Aunque la etiología es desconocida, es indudable que factores genéticos y ambientales juegan un papel predisponente fundamental.

Factores genéticos. Existen datos contundentes que apoyan este planteamiento: la incidencia de demencia en parientes de primer grado, la concordancia en gemelos monocigóticos y el factor relacionado con el gen codificador de la apolipoproteína E (APOE).

Factores ambientales. Se conjugan múltiples datos epidemiológicos dispersos cuyo significativo debe relativizarse. Los padecen más las mujeres por encima de 75 años, la actividad laboral de nivel intelectual más bajo puede facilitar mejor su expresión, los traumatismos craneoencefálicos previos, factores de riesgo de la arteriopatía arteriosclerótica y el depósito de aluminio cerebral.

PATOGENIA DE LA EA.

Los mecanismos íntimos del desarrollo de la EA son desconocidos. Sin embargo se sabe que existe un aumento de depósito de una sustancia peptídica: β -Amiloide cerebral (β A)

Parece existir un acuerdo general en que el acúmulo de β A está en el origen de enfermedad. Se sabe que el BA es neurotóxico, insoluble, se deposita en fibrillas que forma acúmulos que se densifican ("placas" visibles en histopatología). Pero también se sabe que personas con abundante acúmulo de BA no tiene lesiones neuronales ni deterioro cognitivo relevante. O sea que el BA aunque imprescindible para provocar la EA no es suficiente.

PROCESOS INCRIMINADOS EN GENESIS DE LA EA.

1º FORMACION Y ACUMULO DE BA.-

En la Amiloidogénesis interviene interviene una proteína de la membrana celular (APP = Proteína Precursora de Amiloide) ; por acción de una β -secretasa da lugar a un compuesto soluble ; sobre este actúa una Gamma-Secretasa dando lugar a un péptido libre no soluble ($A\beta$ 42) que se deposita y es el responsable de la formación de fibrillas amiloides. Sobre la Gamma-secretasa actúan las Presenilinas PS1 y PS2 (o son verdaderos coenzimas) y aumentan el deposito insoluble de BA.

2º DEGENERACION NEUROFIBRILAR.-

Es una lesión relevante en la neurona de los pacientes con EA (como en otras demencias) y la que más llamó la atención de Alois Alzheimer. Se trata de acúmulos filamentosos, que se tiñen como el amiloide formando ovillos y se componen de proteínas bien definidas como la Tau fosforilada y la Ubiquitina.

La proteína Tau se codifica en un gen específico del cromosoma 17. Este dato está presente en otras enfermedades neurodegenerativas que al compartir este acontecimiento de biología molecular se llaman taupatías.

Parece ser que la Degeneración Neurofibrilar es la vía final común de otras alteraciones neuronales de las enfermedades degenerativas y metabólicas cerebrales, pero que parece inserta siempre marcando una impronta en procesos con grave daño de la corteza cerebral a nivel neuronal.

3º REACCION INFLAMATORIA DE LA GLIA.-

Probablemente el foco de amiloide ponga en marcha un estímulo de citoquinas que originen un fenómeno inflamatorio local alrededor de depósito y que verosímelmente contribuye al daño neuronal.

4º PERDIDA DE SOMAS NEURONALES.-

Aunque se sabe que el BA es neurotóxico a nivel experimental, esto no está probado en humanos. Por ello no se sabe cual es el mecanismo íntimo que pone en marcha la destrucción de neuronas y sus sinapsis. Podría tener que ver la degeneración neurofibrilar.

5º DEFICIT DE ACETILCOLINA.-

La disminución de Acetilcolina a nivel de determinadas zonas de la corteza cerebral es un hecho típico de la EA. Pero su origen es oscuro en la determinación clínica del proceso dado que otros neurotransmisores son también deficitarios.

Este dato es la base de parte de las pautas neurológicas de tratamiento farmacológico.

En síntesis: muchos son los mecanismos incriminados en la génesis de la EA, pero el “primun movens” de su mecanismo íntimo está por dilucidar. Es probable que los mucho que ya se conoce no sean más que epifenómenos de un motor primero aún desconocido.

ANATOMIA PATOLOGICA DE LA EA.

Desde un punto de vista MACROSCOPICO, la Neurología clásica establecía que lo que más llamativo es la atrofia cerebral y una disminución del peso del encéfalo.

Pero esto es solo significativo en EA jóvenes con cierto tiempo evolutivo. En EA habitual las diferencias con personas de la misma edad pueden aportar escasa diferencias y a veces las clásicas atrofiyas frontales o frontotemporales se

ven sustituidas por atrofas “más focalizadas” a nivel de corteza cerebral (frontal, parietal, occipital...) con clínica y lesiones histopatológicas similares a los enfermos con EA clásica.

MICROSCOPICAMENTE dos tipos de lesiones fundamentales: la Degeneración Neurofibrilar y las Placas por depósito de amiloide. Ambas están formadas por proteínas anormales, aquellas intracelulares y estas extracelulares. Ninguna de ellas es patognomónica de la EA, aunque un subtipo de “placas” denominadas neuríticas (centro amiloide con una corona de neuritas distróficas y células microgliales, con ubiquitina y proteína Tau fosforilada) son las mas significativas.

La distribución topográfica de las lesiones afecta sobre todo a la corteza cerebral profunda y con más abundancia en región frontal, prefrontal, parietal asociativa y sistema límbico.

La degeneración neurofibrilar sigue un patrón progresivo clásico: primero en la corteza entorrinal, luego al resto del sistema límbico y después a las áreas asociativas temporales, parietales y frontales.

Otra lesión elemental muy frecuente y no específica de la EA es una degeneración gránulovacuolar, que posiblemente sea secundaria a la fagocitación de proteínas anormales dado que el grano interior está compuesta por proteína Tau similar a las de la Degeneración neurofibrilar.

El amiloide se encuentra también en la pared de los vasos (angiopatía congófila) tanto de parénquima como de las meninges. Esta arteriopatía es la responsable de las frecuentes hemorragias lobares de los pacientes con EA.

No obstante, aunque estén afectados distintos sistemas de neurotransmisión, sobre todo colinérgicos y glutamatérgicos, **la clave del deterioro cognitivo parece tener como sustrato mayor la desconexión sináptica de las áreas límbicas y de las áreas de asociación de la corteza cerebral fronto-témporo-parietal.**

RELACION ANATOMOCLINICA.

La Degeneración neurofibrilar y las placas amiloides neuríticas son los mejores marcadores de la evolución clínica de la EA. Pero existe una importante alteración cronológica, al punto que el deterioro cognitivo no es significativo

hasta que las lesiones histológicas referidas no se han extendido de la corteza temporal e hipocampo a las áreas asociativas corticales. Por ello se piensa que las lesiones histopatológicas empiezan años antes que los primeros síntomas, y que no se reflejan en ese momento por la “reserva” educativa y cultural de muchas personas.

En los datos referidos a la topografía anatomopatológica de las lesiones, se objetiva que las áreas relacionadas con la memoria, con el comportamiento, con el lenguaje y con las capacidades prácticas y gnósticas están más afectadas.

DATOS CLINICOS FUNDAMENTALES.

1º FASE DE DETERIORO COGNITIVO LEVE.

El inicio lento e insidioso, las alteraciones de la memoria puntual y reciente, algunos defectos sutiles de comportamiento, anomias y problemas de atención y concentración, confieren el inicio del proceso demenciante. El cuadro puede durar varios años, menos en EA de comienzo precoz.

2º DETERIORO COGNITIVO ESTABLECIDO.

La afectación de la memoria y del lenguaje son evidentes. La memoria de hechos recientes pierde todo su vigor y el lenguaje se simplifica. La memoria semántica se altera pronto y también la espacial y temporal por lo que se genera desorientación. La apraxia ideomotriz, la evocación de nombres y la acalculia son relevantes.

Muchos pacientes no entienden el porqué se acercan al médico y preguntan “extrañados” sobre su situación. Otros tienen una anosognosia total sobre su estado y atribuyen todos sus problemas a la edad y a la alarma de sus familias, recurriendo al circunloquio y a un simplismo dialéctico causal.

Cuando la enfermedad avanza, todo lo anterior se hace más evidente: la afasia es progresiva, y la alexia, la agrafia, la desorientación, la apraxia, el reconocimiento visual...

3º TRASTORNOS AFECTIVOS Y DE CONDUCTA

Lo presentan más del 30% de pacientes: depresión, delirio, agitación, ilusiones, y sobre todo apatía.

4º TRASTORNOS DEL SUEÑO

Más significativo en fases avanzadas: fragmentación, despertar precoz, agitación nocturna, inversión de los ritmos vigila-sueño y agresividad.

5º CRISIS CONVULSIVAS (Alrededor del 10% de pacientes)