

DESCRIPCION DE UNA FAMILIA CON DEMENCIA PRESENL TIPO ALZHEIMER

W. CORNEJO, F. LOPERA, C. URIBE, M. SALINAS

Se presenta una familia con demencia pre-senil tipo Alzheimer. Se estudió desde el punto de vista neurológico, neuropsicológico y para-clínico al paciente índice y a uno de sus hermanos enfermos. Se evaluaron igualmente los integrantes de mayor edad de la familia.

En la revisión del genograma encontramos compromiso de nueve de sus miembros a través de cuatro generaciones. El promedio de edad de iniciación fue de 47.6 años y el de duración de la enfermedad de 8.5 años en los casos fallecidos. Se anota alto grado de consanguinidad. Se destaca la presencia de elementos que sugieren un patrón de herencia autosómica dominante.

INTRODUCCION

En 1907 Alois Alzheimer describió los hallazgos neuropatológicos en el cerebro de una mujer de 51 años, quien murió después de una enfermedad progresiva de cuatro años de evolución, consistente en: trastornos intelectuales y cognoscitivos, cambios de conducta y estado de absoluta dependencia (1). La forma familiar de esta enfermedad no fue descrita hasta 1930 (1-3). A pesar de la similitud de los hallazgos neuropatológicos, la relación entre la forma familiar y los casos esporádicos permanece sin esclarecer.

Observaciones epidemiológicas recientes en Estados Unidos hacen énfasis sobre la importancia como problema de salud pública, de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Se sugiere que la prevalencia de casos de

demencia en ese país se ha incrementado de 200.000 a principios de siglo a cerca de 2.000.000 en la década del 80. De estos 50 a 60% son relacionados con enfermedad de Alzheimer. Los casos familiares corresponden de un 5 a 10% de las demencias tipo Alzheimer (3-5).

En Estados Unidos se calcula que existen 600 casos de cuadros demenciales por 100.000 habitantes o sea tres veces más que de enfermedad de Parkinson y quince veces más que de esclerosis múltiple. En nuestro medio no existen estudios epidemiológicos sobre demencia, ni conocemos publicaciones sobre la enfermedad de Alzheimer.

Las demencias se han clasificado como primarias y secundarias dependiendo de si el proceso se origina dentro o fuera del sistema nervioso central, siendo prototipo de la primera la enfermedad de Alzheimer y como integrantes de la segunda, estarían las debidas a enfermedad sistémica, procesos infecciosos, traumáticos, tóxicos, metabólicos, vasculares, estados carenciales, tumores, hidrocefalia y trastornos psiquiátricos, que de una u otra manera afectan el funcionamiento cerebral (6).

Se habla de enfermedad de Alzheimer cuando el cuadro clínico se asocia a una evidencia anatomopatológica (redes neurofibrilares, placas seniles, cambios granulovacuolares y gliosis). Cuando no hay estudio anatomopatológico pero se presenta el cuadro clínico se denomina demencia senil o pre-senil tipo Alzheimer. La signología y sintomatología consisten básicamente en un deterioro progresivo de funciones mentales superiores: memoria, lenguaje, funciones gnósicas y práxicas; pudiendo llegar hasta estados de mutismo y dependencia total para las actividades de la vida diaria. Además alteraciones de conducta como irritabilidad, agresividad y labilidad emocional y aparición de reflejos primitivos,

Drs. William Cornejo, Residente III de Neurología, Francisco Lopera, Profesor de Neuropsicología, Carlos Santiago Uribe, Profesor Titular y Jefe Sección de Neurología Clínica, Miriam Salinas, Residente III de Psiquiatría, Universidad de Antioquia, Medellín.

Solicitud de separatas a la Dra. Salinas.

tales como succión, prensión y pérdida del control de esfínteres. Algunos pacientes pueden presentar ocasionalmente mioclonias.

Existen múltiples hipótesis sobre la etiología de la enfermedad (alteración en la función de neurotransmisores, neurotoxinas, viral, genética, senil) (3, 7). En estudio realizado por Paul Brown y col. (8) inoculando en primates tejido cerebral de 57 pacientes con enfermedad de Alzheimer, encontraron que en 55 no se desarrolló enfermedad neurológica y en dos primates se presentó una encefalopatía esponjiforme que fue clínica y anatomopatológicamente característica de Jakob Creutzfeldt. Diversos estudios genéticos han demostrado un patrón autosómico dominante de transmisión de la enfermedad (9).

El objetivo principal de este trabajo es dar a conocer una familia con un cuadro clínico de demencia tipo Alzheimer, en varios miembros, en distintas generaciones y revisar consideraciones acerca de su etiología.

MATERIAL Y METODOS

El caso índice fue detectado a través de la consulta externa de neurología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl y procedía de área rural de Belmira (Antioquia).

Caso número uno: Se trata de un hombre de 49 años, agricultor, con escolaridad de segundo de primaria y cuadro clínico de cuatro años de evolución, iniciado por pérdida progresiva de la memoria reciente; dos años después pérdida del reconocimiento de

vínculos familiares y trastornos de orientación global, finalmente descuido en su arreglo personal, labilidad emocional, incoherencias, ideación delirante persecutoria, alucinaciones visuales y auditivas. Su personalidad previa fue descrita como: inteligente, sociable, alegre, buen trabajador, responsable, sin antecedentes de ingestión de alcohol o drogas. Antecedentes familiares: ver genograma (Figura 1).

Examen físico: Alopecia frontal. El examen neurológico fue normal.

La evaluación neuropsicológica mostró los siguientes hallazgos:

Atención-conciencia-orientación: Consciente, alerta, desorientado en persona; da su nombre, pero no su edad. Desorientado en lugar y tiempo. Puede prestar atención por períodos no mayores de diez minutos. Severa dificultad de concentración.

—**Memoria:** Severa alteración de la memoria retrógrada. No recuerda la fecha de nacimiento. No recuerda nombre, ni número de hijos. Retiene solo dos dígitos en progresión. Retiene parcialmente una frase. Con dos frases presenta fenómenos de confabulación y contaminación. No es posible realizar una curva de memoria verbal. Severa amnesia anterógrada global inespecífica, alteraciones de la memoria inmediata.

—**Lenguaje:** La expresión verbal se limita a frases cortas, estereotipadas. No posee comunicación verbal funcional. La comprensión es muy deficiente. Tiene dificultades para señalar partes del cuerpo y objetos externos. En

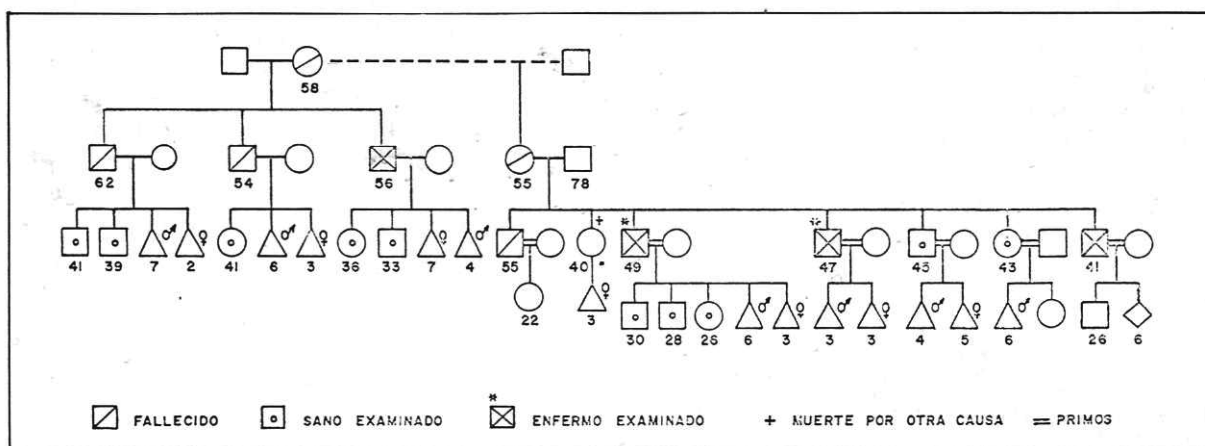


Figura 1. Genograma de la familia con demencia presenil tipo Alzheimer.

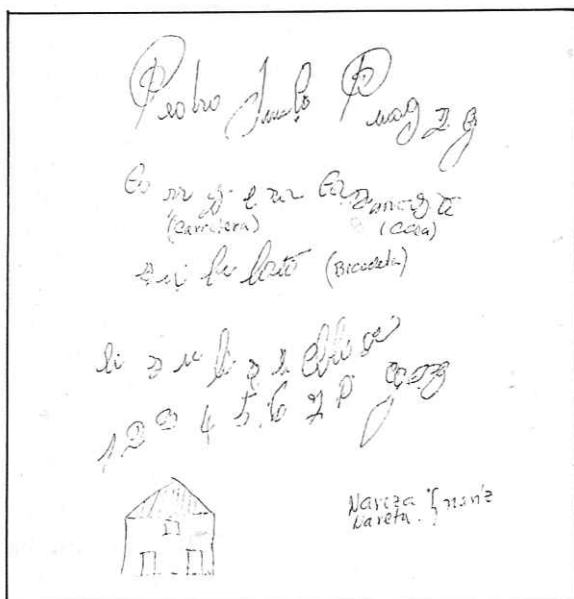


Figura 2. En prueba de escritura el caso No. 1 escribe su nombre relativamente legible y su apellido no estructurado en los grafemas. En la escritura de palabras se destaca fragmentación y omisión grafémica y perseverancia gráfica. Paragrafía Literal C x M (masa - casa).

pruebas de denominación hay franca anomia cometiendo parafasias literales o semánticas en los intentos de denominación. Puede repetir fonemas, sílabas, palabras y frases cortas correctamente. En pruebas de lectura realiza lectura literal pero presenta alexia verbal. En pruebas de escritura solo puede escribir su nombre pero no logra escribir palabras ni frases correctamente en forma espontánea al dictado o por copia (Figura 2).

—**Funciones práxicas:** Presenta apraxia del vestir, apraxia construccional, apraxia manual, apraxia orolingüofacial, aunque conserva algunos gestos muy automatizados como darse la bendición (Figura 3).

—**Funciones visuoperceptuales:** No reconoce familiares más allegados, presenta agnosia visual para imágenes de objetos, figuras superpuestas y esquematizadas.

—**Procesos intelectuales:** Severa alteración del juicio y de los procesos de razonamiento abstracto. Severa acalculia, aun para operaciones elementales.

—**Comportamiento:** Presenta labilidad emocional, irritabilidad y agresividad ocasional.

además tiene anosognosia pues no es consciente de su deterioro.

—**Lateralidad:** Zurdo para todo tipo de actividades manuales excepto para la escritura, hay antecedentes familiares de zurdera.

En resumen presenta: 1. Alteraciones de atención, orientación y concentración. 2. Severa alteración de todos los aspectos del lenguaje. 3. Severa alteración de todas las funciones mnésicas: Amnesia retrógrada, anterógrada global inespecífica y de la memoria inmediata. 4. Apraxia del vestir, apraxia construccional, apraxia orolingual y manual. 5. Agnosia visual moderada. 6. Acalculia. 7. Anosognosia. 8. Cambios de conducta.

Podemos concluir que existe una alteración severa, global e inespecífica de todas las funciones mentales superiores, lo que corresponde a la evolución clínica de un cuadro demencial y sugiere una lesión difusa y progresiva de la corteza en ambos hemisferios cerebrales.

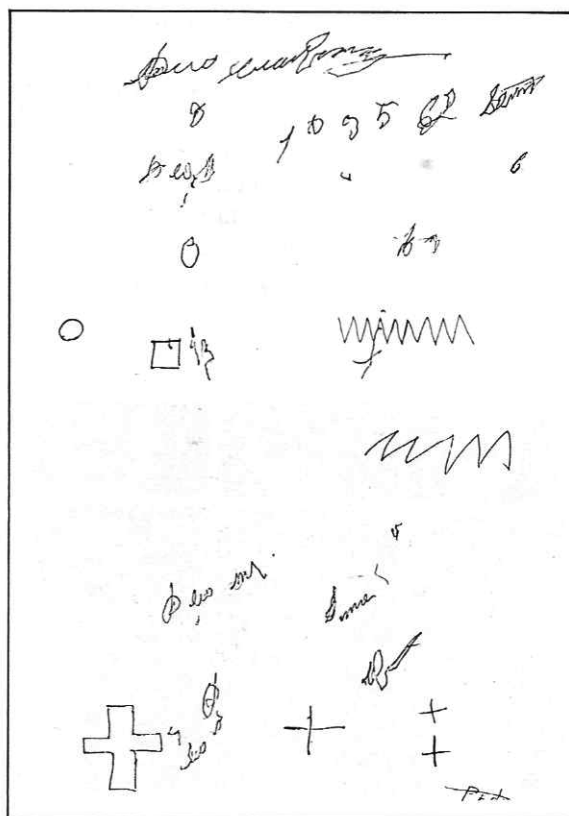


Figura 3. Apraxia construccional. Obsérvese mayor deterioro de la escritura, el nombre no es legible aunque conserva algunos de los grafemas.

Exámenes paraclínicos. Hematológico: Hematocrito 47; Hb 15; Leucocitos 7.500; E 11; L 35; VSG 3 mm/hora; Plaquetas 280.000 x mm³; Creatinina 1.02; Glicemia 117 mg.%; VDRL no reactivo; Citoquímico de orina normal; Tromboplastina 12 sg.; Control 11.6; Fosfatasa alcalina 162 unidades; GOT 16; GPT 15; Cobre 56.5 microgramos % (normal, 70-140); T₃ 114 ug./dl; T₄ 11 ug./dl; Lípidos 669 mg.%; Triglicéridos 182 mg.%; Colesterol 355 mg.%; Fijación de complemento para histoplasmosis negativo; Citoquímico LCR aspecto normal; Proteínas 54 mg.%; Glucorraquia 80 mg.%; sin células. Electroforesis de proteínas en LCR: Proteínas totales 54; prealbúmina 4.54%; albúmina 54.78%; Alfa 1 7.22%; Alfa 2 8.89%; Beta 16.11%; Gama 10.46%. EEG inicial normal, control realizado posteriormente mostró lentificación de los ritmos básicos. TC de cráneo: hidrocefalia exvacuo grado II y aumento de surcos indicativo de atrofia cerebral, especialmente en región temporal bilateral (Figura 4).

Caso número dos. En vista de la presencia de una historia familiar positiva para demencia en el primer paciente, nos desplazamos a su lugar de origen, evaluamos a varios miembros de la familia, y detectamos el segundo caso, hermano del paciente número uno.

Se trata de un paciente de 50 años, agricultor, con dos años de escolaridad. Diestro, pero

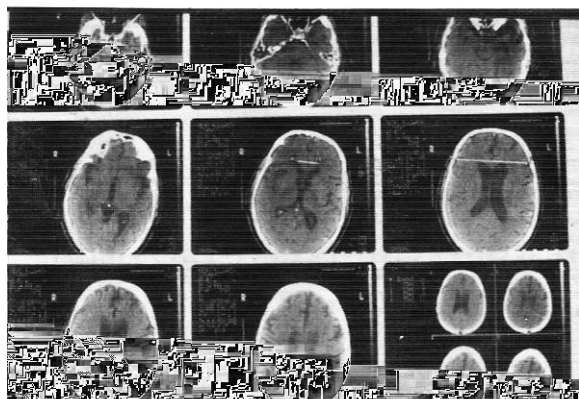


Figura 4. TC de cráneo del paciente índice. Se observa hidrocefalia exvacuo grado II. Aumento de surcos indicativo de atrofia cerebral especialmente temporal bilateral.

con antecedentes familiares de zurdera. Reconoce tener algunos problemas de memoria en el último año. Sus amigos y familiares han notado dichas fallas. Desde entonces ha tenido que recurrir a mecanismos compensatorios como por ejemplo anotar la lista del mercado, cosa que no lo hacía antes, así como anotar sus deudores. Los olvidos son frecuentes para hechos, propósitos y nombres propios. El día que llegó la comisión de salud a su vereda tuvo que regresar a recoger un arma que había dejado olvidada en una fonda. Antecedentes familiares: ver genograma (Figura 1); Examen físico: normal; examen neurológico: normal.

Evaluación neuropsicológica: La primera evaluación fue realizada en diciembre de 1984 encontrándose los siguientes hallazgos: prueba de retención de dígitos: retiene cuatro dígitos en progresión y tres en regresión. Retiene tres frases en evocación inmediata, sólo después de tres presentaciones. En la primera y segunda retiene sólo dos frases contaminadas.

Curva de memoria verbal: Retiene tres palabras disilábicas de una serie de ocho en la primera presentación, cinco en la segunda, siete en la quinta y no logra aumentar el *span* verbal en diez presentaciones, dando una curva plana. (Figura 5). Retiene cuatro palabras en evocación diferida, diez minutos después. Presenta leve apraxia construccional, solo después de tres intentos logra realizar una cruz por copia en forma imperfecta. (Figura 6).

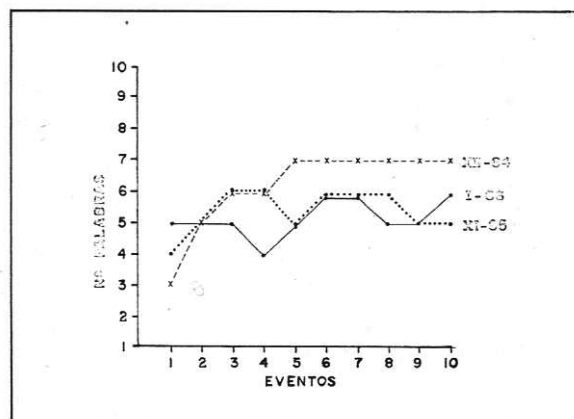


Figura 5. Curva de memoria verbal realizada en tres fechas diferentes (Diciembre 84 - Noviembre 85 - Enero 86) en el caso No. 2.

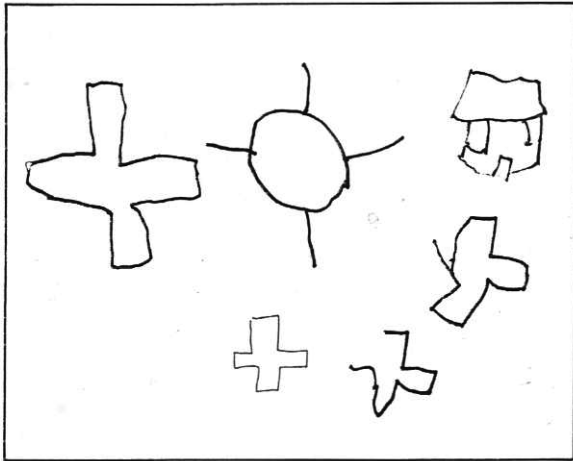


Figura 6. Apraxia construccional en el caso No. 2; solo logra realizar una cruz en forma muy imperfecta después de tres intentos.

En septiembre de 1985, se realizó nueva evaluación: el paciente no manifiesta ningún síntoma que indique empeoramiento de sus funciones mnésicas o práxicas. Retiene de cuatro a cinco dígitos en progresión y de tres a cuatro en regresión. En la prueba de retención de tres frases, utilizando las mismas frases de la primera evaluación, logró hacerlo correctamente después de ocho presentaciones. Durante las siete primeras presentaciones mostró contaminación de la primera frase con la tercera. En evocación diferida a los diez minutos evoca las tres frases pero reproduciendo la misma contaminación. En esta prueba hay un franco deterioro en relación con la ejecución de nueve meses atrás.

En la prueba de la curva de memoria verbal con una serie de ocho palabras disilábicas, retiene cuatro palabras en la primera presentación, seis en la tercera y en diez presentaciones no logra aumentar el *span* verbal y la curva tiende a mantenerse plana o descendente, por debajo del nivel de la curva anterior. Esta prueba muestra un discreto deterioro de la memoria verbal. En evocación diferida retiene cuatro palabras a los ocho minutos (Figura 5). Presenta igualmente leves signos de apraxia construccional. Solo puede dibujar un cubo por copia después de cinco intentos, previa explicación en cada uno de ellos de la forma de realizarlos (Figura 7). Las demás funciones

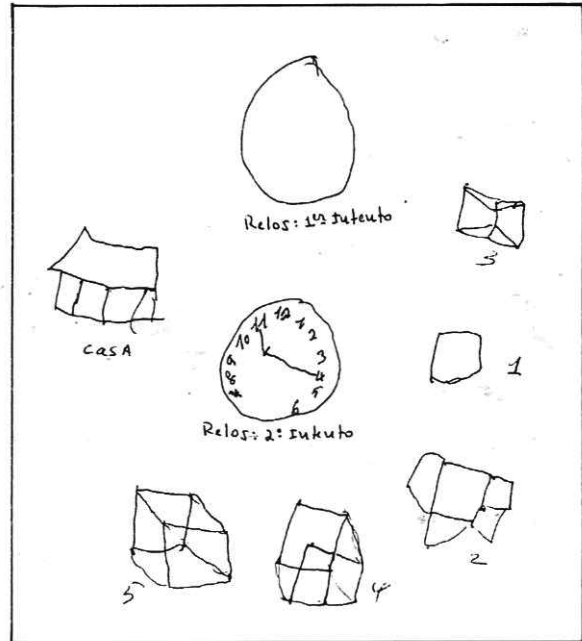


Figura 7. Apraxia construccional en el caso No. 2. En la copia de figuras geométricas complejas tiene gran dificultad para la realización del cubo requiriendo cinco intentos. Inadecuada distribución horaria y pérdida de la referencia central de las manecillas al realizar la figura del reloj.

neuropsicológicas, aunque no se evaluaron en detalle aparentemente no estaban alteradas.

Exámenes paraclínicos. Hemoleucograma: Hematocritos 4.3; Hb 15; Leucocitos 8.700; C 1; N 46; E 22; L 31; Glicemia 91 mgs%; VDRL en sangre negativa; Lípidos 682 mg/dl; Colesterol 243 mg/dl; Triglicéridos 182 mg/dl; LCR proteínas 84; Linfocitos 4; Glucorraquia 77 mg%; VDRL no reactivo; FTA no reactivo; EEG anormal con lentificación de los ritmos básicos; TC de cráneo, normal.

Genograma: (Figura 1). Se recogió información en cuatro generaciones, se identificó la abuela materna de los pacientes, la cual había fallecido a la edad de 58 años con cuadro clínico demencial. Tres tíos maternos y la madre, presentaron cuadros clínicos similares a los de los pacientes descritos. De los nueve familiares que desarrollaron la enfermedad, solo dos eran mujeres. Una hermana del paciente falleció por complicaciones de parto, antes de llegar a la edad promedio de iniciación del cuadro demencial descrito. Ninguno de los cónyuges, de los enfermos fallecidos o no,

desarrolló la enfermedad. Se examinó desde el punto de vista neurológico y neuropsicológico a cinco primos de los pacientes, principalmente los de mayor edad, sin detectar alteraciones en ninguno, aunque hay que considerar que la edad máxima fue de 41 años. Se evaluaron los hijos de los dos pacientes, sin registrar ninguna patología, siendo la edad máxima 30 años.

La edad de iniciación mínima fue de 43 años y la máxima de 53, con un promedio de 47.6 años. La edad de muerte mínima fue 54 años, y la máxima de 62 años, con un promedio de 56.8 años. El promedio de duración de la enfermedad en los fallecidos fue de 8.5 años con un mínimo de 5 y un máximo de 10 años. Se observó una iniciación más precoz, en los pertenecientes a la última generación.

DISCUSION

Efectuamos la descripción de una familia cuya evaluación clínica, neurológica, neuropsicológica y paraclínica sugieren el diagnóstico de demencia presenil tipo Alzheimer familiar.

La edad promedio de la iniciación en esta familia es de 47.6 años y el promedio de duración de la enfermedad en los casos fallecidos 8.5 años.

En literatura sobre estudios familiares de enfermedad de Alzheimer encontramos comportamientos diferentes en cuanto a la duración e iniciación de la enfermedad.

El estudio de un grupo familiar realizado por Heston y col. (10) encontró una edad promedio de iniciación de 37 años y duración promedio de 3.5 años, mientras que el estudio de Linda E. Nee y col. (9), encontró edad promedio de iniciación de 53 años y de duración de 6 años. Esto sugiere la existencia de dos tendencias en el comportamiento de la enfermedad de Alzheimer familiar, de un lado un grupo de iniciación precoz y rápidamente progresiva y de otro lado un grupo de iniciación más tardía y evolución lentamente progresiva. La familia presentada en este trabajo se comportó como el segundo grupo.

Observamos precocidad de la iniciación en las generaciones más recientes, lo cual podría indicar un fenómeno de anticipación.

Diferentes genogramas de Alzheimer familiar sugieren un modo de transmisión hereditaria autosómica dominante. Linda E. Nee y col. (9), reportaron un grupo familiar con 52 miembros afectados en ocho generaciones y el grupo de Heston (10) presentaba 19 personas afectadas en cuatro generaciones.

La familia estudiada por nosotros muestra nueve casos en cuatro generaciones. El tipo de herencia que se refleja en el genograma de esta familia es compatible con dominancia autosómica, basados fundamentalmente en las siguientes razones (9, 11): 1. Cada individuo afectado tiene un padre afectado. 2. Hombres y mujeres fueron afectados igualmente. 3. Cada sexo transmite la enfermedad tanto a hombres como a mujeres. 4. Transmisión vertical a través de generaciones sucesivas. 5. Inicio en la vida adulta. 6. Penetrancia completa.

Otros estudios como los realizados por Larsson, Sjögren y Jacobsson (12) muestran incidencia aumentada de demencia entre familiares de casos índice.

Investigaciones en el número de cromosomas en cultivos de linfocitos de pacientes con Alzheimer familiar y esporádica mostraron un porcentaje más alto de células aneuploides, siendo significativo en relación con controles normales. Especialmente en las formas familiares, Robert H. Cook y col. (2) sugieren el aumento de la aneuploidía como un predictor de la enfermedad Alzheimer, aunque han sido informados cariotipos normales (13).

Investigaciones recientes efectuadas por Ingrid Nordenson y col. (14) encontraron un incremento significativo en la frecuencia de células con cromosomas sin centrómero visible (fragmento acéntrico).

Existen cambios histopatológicos indistinguibles entre enfermedad de Alzheimer y la trisomía 21; una proporción muy alta de pacientes con síndrome de Down que sobreviven más allá de los 30 años desarrollan un cuadro clínico demencial; estas asociaciones nos suministran evidencias a favor de una etiología genética unitaria (15).

Crapper y Lewis (7) en 1985 mencionan trabajos que sugieren errores en la expresión genética en la enfermedad Alzheimer, manifestados por reducción de la síntesis proteica

y de la cantidad de RNA total y mensajero en el tejido cerebral de sujetos enfermos, comparados con controles normales. Igualmente señalan el hecho de que de las enfermedades del sistema nervioso central asociadas con placas seniles (enfermedad Alzheimer, Jakob Creutzfeldt, Kuru, Gersmann Straussler Scrapie) solamente la de Alzheimer no ha podido ser hasta ahora transmitida a otras especies.

Hacemos énfasis en la importancia de pensar en demencia presenil o senil tipo Alzheimer familiar o esporádica cuando nos encontramos frente a pacientes con síndromes de deterioro neuropsicológico global progresivo, obviamente después de haber descartado otras causas de demencia, muchas de ellas reversibles.

Tenemos proyectado realizar un estricto seguimiento familiar con miras a efectuar comprobación histopatológica, aplicación de pruebas sicométricas que permitan una detección precoz y un estudio de dermatoglifos, en asocio con la sección de genética de la facultad de Medicina, que nos permita profundizar aún más en el conocimiento de este tipo de demencia y facilite el manejo y la orientación de los pacientes y su familia.

SUMMARY

A family with pre-senile dementia of the Alzheimer variety is described. The index case, a 49 year-old man with a 4 year history of progressive dementia, and one of the affected siblings were studied from the neurological, neuropsychological and paraclinical stand points. Likewise, the older members of the family were studied.

Nine members of the family through 4

generations were found to be affected. The mean age of onset was 47.6 years and the mean duration of disease was 8.5 years for the diseased cases. A high degree of inbreeding was an outstanding finding. Many features suggesting an autosomic dominant pattern of transmission are underlined.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ALZHEIMER A. Uber eine eigentartige erkrankung der hirnrinde. Gesamte psych 1907;64: 146-148.
- 2.- COOK RH, WARD BE, AUSTIN JH. Studies in aging of the brain: IV familiar Alzheimer disease: relation to transmissible dementia, aneuploidy and microtubular defects. Neurology 1979; 29: 1.402 - 1.412.
- 3.- KOKMEN E. Dementia Alzheimer type. Mayo Clin. Proc. 1984; 59: 35-42.
- 4.- BECK J.C. Dementia in the elderly: the silent epidemic. Ann Intern Med 1982;97: 231-241.
- 5.- MORTIMER JA, HEPBURN K, MALETTA GJ. Alzheimer's disease: the intersection of diagnosis research and longterm care. Bull NY Acad. Med. 1985; 61: 331-342.
- 6.- WELLS CE. ed.- Dementia: 2 ed. Philadelphia, FA Davis, 1977: pp. 249-250.
- 7.- CRAPPER M., LEWIS PN. Alzheimer's disease: Error's in gene expressions. Can J. Neurol Sci 1985; 12: 1-5.
- 8.- BROWN ET. Alzheimer's disease and transmissible virus dementia (Creutzfeldt-Jakob disease). Ann NY Acad Sc 1982; 396: 131-143.
- 9.- NEE LE. A family with histologically confirmed Alzheimer disease. Arch Neurol 1983 ;40: 203-208.
- 10.- HESTON LL, LAWTHOR W, LEVENTHAL CM. Alzheimer's disease: A family study. Arch Neurol 1966; 15: 225-233.
- 11.- GOLDSTEIN JL, BROWN MS. Genetic aspects of disease. PETERSDORF RG, ADAMS RD, BRAUNWALD E, ISSELBACHER KJ, MARTIN JB, WILSON JD, Edit. Harrison's Principles of Internal Medicine. 10a. ed. New York: Mc Graw-Hill Book Company; 1983: 311-322.
- 12.- LARSSON T., SJOGREN T, JACOBSON G. Senile dementia: A Clinical Sociomedical and genetic study. Acta Psychiatr Scand 1963; 39: (Suppl 167) 1-25.
- 13.- BRUN A, GUSTAFSON L, MITELMAN F. Normal cromosomic banding Pattern in Alzheimer disease. Gerontology 1978; 24: 369.
- 14.- NORDENSON I. Chromosomal abnormality in dementia of Alzheimer Type. Lancet 1980; 1: 481-482.
- 15.- HESTON LL, MASTRI AR. The Genetics of Alzheimer's disease asociations with hematology malignancy and Down's syndrome. Arch Gen Psychiatry 1977; 34: 976-981.