

Heterogeneidad clínica de la enfermedad de Alzheimer. Diferentes perfiles clínicos pueden predecir el intervalo de progresión

C. A. Mangone

CLINICAL HETEROGENEITY OF ALZHEIMER'S DISEASE. DIFFERENT CLINICAL PROFILES CAN PREDICT THE PROGRESSION RATE

Summary. Alzheimer's disease (AD) is a degenerative dementia that may disclose different cognitive, behavioral, psychiatric and functional symptoms since onset. These distinct cognitive profiles support the conception of clinical heterogeneity and account for AD's highly variable rate of progression. In spite of strict diagnostic criteria (NINCDS-ADRDA's and DSM-IV) the clinical certainty is only about 85%. Mayeux define 4 subtypes: a) Benign: mild cognitive and functional impairment without focal signs and late onset behavioral signs, slow progression; b) Myoclonic: usually of presenile onset with severe cognitive deterioration, mutism and early onset myoclonus; c) Extrapryramidal: early onset akineto-rigid signs with severe cognitive, behavioral and psychiatric involvement; d) Typical: gradual and progressive cognitive, behavioral and functional impairment. The differentiation of these subtypes will allow us to define discrete patterns of progression, to define prognostic subgroups, and to homogenize them for clinical research and drug-trials. Development. We examined 1000 charts of probable AD patients from the Santojanni Center. We found 42% extrapyramidal, 35% typical, 15% benign and 8% myoclonic. The early onset of parkinsonism and myoclonus predict a rapidly evolving cognitive impairment and a more severe rate of progression with psychiatric disorders and dependency in activities of daily living (DADL). Patients with low level of education, low cognitive performance at entry as well as those with rapid rate of cognitive deterioration had a faster rate of progression to DADL. Conclusion. Delusions, low level of education, extrapyramidal signs and motor hyperactivity but not hallucinations, and anosognosia were the best non cognitive predictors of DADL. [REV NEUROL 2004; 38: 675-81]

Key words. Alzheimer's disease. Functional dependency. Heterogeneity. Prognostic rate of progression. Subgroup harmonization.

INTRODUCCIÓN

El máximo dilema en los estudios clínicos de la enfermedad de Alzheimer (EA) es la certeza diagnóstica. En el mejor de los casos, el diagnóstico se confirma por anatomía patológica en un 80-85% de los casos. Con estos datos, los estudios de heterogeneidad clínica en la EA deben tomarse con mucha cautela, y los hallazgos clínicos deberán interpretarse a partir de la anatomía patológica. A pesar de eso, y al guiarse mediante los criterios rígidos del NINCDS-ADRDA [1] o del DSM IV [2], encontramos una heterogeneidad clínica que debemos comunicar.

Si bien la EA se describe en la literatura y se conoce como una entidad que genera un deterioro cognitivo global y progresivo, determinadas características clínicas, conductuales y cognitivas marcan cierta variabilidad interindividual, ya sea por lo que se preserva como por lo que se afecta. Ya en 1979, Liston [3] plantea si esta enfermedad es un único síndrome o varios. Esto es importante por lo siguiente:

- Si pueden diferenciarse subtipos homogéneos, es importante averiguar si algunos de los factores etiológicos o marcadores biológicos que se observó que tenían sólo una débil relación con la EA se han juzgado mal por el efecto promedio, y en un determinado grupo la relación puede ser más estrecha.
- Determinadas terapias que en general han mostrado sólo una eficacia leve por el efecto promedio, en un determinado grupo puede que sean de gran eficacia.
- La identificación de subgrupos definidos, con un determina-

do de perfil evolutivo, nos permitirá planear mejores estrategias médicas y paramédicas de acuerdo al pronóstico particular de cada subgrupo.

Muchos estudios en el terreno de la neuropsicología, epidemiología, biología molecular, metabolismo cerebral y clínica neurológica han demostrado parte de esta heterogeneidad. Hoy nos encargaremos de la heterogeneidad cliniconeurológica.

Ritchie y Touchon [4] consideran tres posibles modelos con los que explicar tanta heterogeneidad clínica: modelo de fase, de compensación y de subtipos.

Modelo de fase

Asume un patrón homogéneo de desintegración cognitiva global dado por un aumento en la gravedad de los síntomas. Este modelo asume cambios neuropatológicos bilaterales, y las diferencias en las características de presentación reflejan manifestaciones de la enfermedad en distintos momentos.

Este modelo asume un patrón etiopatogénico común, con muy poca influencia de la variación debida a factores individuales y una gran influencia dada por la duración de la enfermedad. Ejemplo de ello son los siete estadios de la escala de deterioro global de Reisberg [5] y los tres estadios del *Clinical Dementia Rating* de Hughes [6], que muestran una afectación progresiva de la memoria, la orientación, el roce social, las actividades de la vida diaria (AVD), etc.

Los que sustentan este modelo asumen un deterioro ordenado, global y progresivo. Sin embargo, hay mucha discrepancia en cómo manejar y definir los distintos estadios. Todos están más o menos de acuerdo en los estadios superiores al deterioro leve, pero los estadios 1, 2 y 3 son muy problemáticos. Una de las críticas más importantes es que estos autores basaron gran parte de su investigación en pacientes institucionalizados, luego los primeros estadios no están bien definidos. Afirman que cuanto

Recibido: 31.05.03. Aceptado: 03.11.03.

Centro de Asistencia e Investigación del Deterioro Cognitivo. Hospital Santojanni. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Carlos A. Mangone. Servicio de Neurología. Hospital Santojanni. Pilar, 950. (1408) Buenos Aires, Argentina. E-mail: camangone@fiberel.com.ar.

© 2004, REVISTADENEUROLOGÍA

más avanzado, más homogéneo, es decir, se limarían las diferencias, por ejemplo, por la inteligencia premórbida.

Modelo de compensación

Asume que la EA no evoluciona ordenadamente, y es el resultado de la distribución de la patología celular, equilibrada por la movilización de mecanismos biológicos compensatorios, como el crecimiento dendrítico; es decir, habría un factor etiológico común (la degeneración celular) con una expresión clínica variable dada por el patrón de aparición de los mecanismos neurobiológicos compensatorios. En este caso, no es útil hablar de distintos patrones clínicos, ya que cada caso es particular en relación con el sitio principal de comienzo de la enfermedad, el patrón de progresión patológica y la detención o retardo evolutivo por causa de los mecanismos compensatorios. Dos personas con la misma duración de la enfermedad pueden mostrar diferentes patrones de pérdida y conservación de las habilidades cognitivas.

Como apoyo a lo anterior está el hecho de que en muchos trastornos neurológicos hay un efecto umbral: las lesiones acumulativas se compensan por la capacidad de reserva cerebral hasta un punto crítico, que estaría determinado por las reservas individuales. El tamaño cerebral y la cantidad de neuronas determinarían el grado de deterioro y el intervalo de recuperación.

Katzman et al [7], en un estudio *postmortem* de 137 residentes de hogares de ancianos, encontraron que 10 sujetos que se encuadraban en el intervalo alto de funcionamiento cognitivo y funcional tenían una típica patología, en cantidad y calidad, de EA. Los autores hallaron que este grupo tenía intacto un mayor número de neuronas piramidales grandes y un mayor peso cerebral.

Este modelo asume que la heterogeneidad es el resultado de diferencias individuales en la distribución de las lesiones relacionadas con la EA y la capacidad de compensar la pérdida neuronal. Los distintos grupos muestran mayores diferencias intergrupales que intragrupalas, y sugieren que los procesos de deterioro no son ni aleatorios ni individuales, pero que existe un limitado número de variaciones.

Modelo de los subtipos

Asume un deterioro progresivo a lo largo del tiempo, pero descarta la pérdida homogénea o las diferencias individuales en la capacidad neuronal de compensación, como la explicación de la heterogeneidad. Este modelo hipotetiza subtipos separados caracterizados por conjuntos de déficit cognitivos focales correspondientes a lesiones específicas subyacentes. La EA no afectaría por igual a todas las funciones corticales, ya que existen áreas corticales y subcorticales más afectadas que otras.

La pregunta que aparece como indicada es si estos grupos de síntomas constituyen subtipos de una enfermedad o son, en realidad, enfermedades distintas. Aceptamos la hipótesis de los subtipos:

- En lo funcional, si las variaciones que se observan no están adecuadamente explicadas por diferencias individuales entre diversos pacientes, manifiesta una heterogeneidad funcional.
- En lo clínico, si se identifican en alguien dos tipos de trastornos, uno común a todos los casos y otro que ocurra sólo ocasionalmente en algunos. Ej. inicio precoz/tardío, compromiso bilateral/unilateral, anterior/posterior. Aquí es importante describir las formas posteriores que describió Benson [8].
- A escala biológica hay un factor etiológico común a todos los casos y otro que opera en aquellos en los que se observa una afectación secundaria.

Para considerar los subtipos, Jorn [9] afirma que debe haber una estrecha relación etiopatogénica entre las alteraciones clínicas que se observen. Si esto no existe, debería ser una de tantas otras patologías. Nos adscribimos a la clasificación de Mayeux et al [10].

Existen numerosas razones para considerar que la edad de inicio es una variable importante en la heterogeneidad de la enfermedad. En contraste con la de inicio tardío, la EA de inicio precoz se ha descrito como la de mayor expresión familiar y la que presenta un deterioro cognitivo mucho más rápido, con prominentes signos de afectación del lenguaje –aspecto que se discute mucho–, mayor deterioro y más precoz en las AVD instrumentales, mayor frecuencia de mioclonos y de trastornos cerebelosos y evolución más tórpida, mayor pérdida de la actividad de la colina acetiltransferasa en la corteza cerebral y mayor pérdida de neuronas, entre ellas las del *locus coeruleus*.

Si bien la duración de la enfermedad es generalmente de 5 a 10 años, se han descrito evoluciones de 1-2 años y sobrevidas mayores de 12 años.

HETEROGENEIDAD EN EL EXAMEN NEUROLÓGICO

A pesar de que, típicamente, la EA se ve como una enfermedad que tiene pocos signos no cognitivos, un examen neurológico específico determina anomalías que se observan con más frecuencia en la EA que en la edad avanzada, como la liberación de signos frontales, los trastornos olfatorios, la agrafestesia, los trastornos en la marcha, el temblor, los signos extrapiramidales, las alteraciones cerebelosas, el mioclonos multifocal y las convulsiones. Un estudio que realizaron Huff et al [11] reveló que, en un análisis multivariado de estos síntomas con regresión logística, entraron en el modelo los signos de liberación frontal, los trastornos en el olfato y la agrafestesia, que se controló por edad, sexo y educación. La comparación de estos síntomas entre preseniles y seniles usando la ji al cuadrado no mostró diferencias estadísticas en este trabajo. Los síntomas descritos como más frecuentes en un enfermo de Alzheimer no son específicos para esta enfermedad, ya que, por ejemplo, los signos de liberación frontal pueden verse en la demencia multinfarto. Sin embargo, puntualizan algunos aspectos del examen neurológico que hay que tener en cuenta:

- *Liberación de signos frontales*: es la anomalía más común, con hociqueo, palmo y pólico mentoniano, reflejo de prensión y signos glabulares. Si bien fueron las anomalías más frecuentes, los signos de liberación ocurrieron sólo en el 55% de los afectados. Los signos de liberación frontal que aparecen con la edad avanzada no son ni lo suficientemente sensibles ni específicos como para servir de marcadores diagnósticos de la EA. La base anatómica de estos reflejos es desconocida; se han atribuido a lesiones de los lóbulos frontales o las vías corticofugales y a atrofia cortical difusa, que produce la liberación de reflejos primariamente desarrollados de áreas cerebrales que los regulaban y que se desarrollaron posteriormente en la ontogénesis.
- *Alteración en la olfacción*: se ha descrito pérdida neuronal y degeneración neurofibrilar en la EA, y se ha indicado una alta prevalencia de trastornos olfatorios. El trastorno olfatorio puede ser altamente significativo; sin embargo, no se ha mostrado que sea específico. Nosotros hemos realizado un estudio de los defectos olfatorios [12] al comparar 15 pacientes con EA en estadio moderado y 15 controles. Intentamos investigar la identificación de olores muy comunes, como

Tabla I. Características demográficas y capacidad de olfacción.

	Pacientes	Controles
N	15	15
Edad	69 (6,45)	67,92 (9,50)
Sexo (masculino)	7	4
GDS	4,07 (0,83)	1 ^a
MMSE	19,50 (6,38)	29,46 (0,66) ^a
Identif. olores	3,07 (1,40)	6,92 (0,86) ^c
Reconoc. olores	1,40 (0,85)	6,10 (1,35) ^b

^a $p < 0,001$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,05$

rosa, frutilla, limón y naranja. Asimismo, estudiamos su memoria olfatoria tratando de que reconocieran a los 120 s cuatro olores con mayor dificultad para verbalizarlos, como regaliz, menta, canela y talco de bebé. Se ofrecían a los 120 s en junto con otros dos para hacer la elección (gasolina, café, jabón, chocolate, uva, cebolla), todos del *Smell Kit* (Carolina Biological Co.). El test de identificación se administraba dos veces el mismo día con un intervalo de 60 min, durante el que el paciente realizaba otra actividad. El test de reconocimiento se administró a la semana y se procedió igual. El umbral olfatorio se averiguaba con dos concentraciones de acetato de isoamilo (banana); se solicitaba que dijera solamente si olía algún olor (Tabla I).

Estos hallazgos sugieren, junto con varios otros trabajos, que el estudio sistematizado de la olfacción es un marcador sensible, si bien no específico, de la demencia de tipo Alzheimer. En nuestro trabajo observamos que el reconocimiento de los olores resultó ser más sensible que la identificación, dado que con éste se descartarían las alteraciones nominativas que pudiesen tener los sujetos [12-15].

- *Alteraciones en el nervio óptico y en los movimientos sacádicos:* son necesarias técnicas especiales, como la sensibilidad al contraste y la oculografía, para detectarlos, ya que no suelen aparecer en un examen de rutina.
- *Alteraciones de la marcha, principalmente marcha acinética o de pasos cortos:* es la que se observa con más frecuencia en la EA, incluso después de haber controlado los factores debidos a la edad. Estas alteraciones reflejan alteraciones en el lóbulo frontal o cambios degenerativos en los ganglios basales o sus proyecciones.
- *Signos extrapiramidales asociados, sin conformar una enfermedad de Parkinson:* éstos comprenden desde una ligera rueda dentada universal hasta una ostensible bradicinesia y rigidez [16,17]. Es menos frecuente la aparición de temblores. Como veremos, la presencia de estos ligeros síntomas asociados a la EA en los estadios iniciales conforman un subtipo con evolución clínica diferente. Hay que mencionar que no nos referimos a aquellos casos en los que el Parkinson precede a la aparición del defecto cognitivo o a aquellos en los que un ostensible síndrome extrapiramidal acinetorrígido tembloroso se instala con la enfermedad (tratando de hacer diferencias con la enfermedad con inclusión de cuerpos de Lewy) [18].
- *Mioclono multifocal:* es decir, mioclonías asimétricas asincrónicas espontáneas o inducidas, ya sea por un golpe en el

miembro o por un estímulo auditivo fuerte. Se observa en el 10% de los casos según nuestra experiencia, a pesar de que la literatura internacional habla de hasta un 80%, y tal como veremos luego, el mioclono se observa tardíamente en las formas esporádicas de comienzo tardío, pero precozmente en la evolución de las formas familiares de inicio precoz. La aparición precoz de este síntoma nos indica un perfil de evolución diferente. Su incidencia puede estar en función de la duración de la enfermedad. En una serie de 1.000 pacientes que hemos revisado, sólo encontramos mioclono en el 8%.

- *Convulsiones:* por lo general son generalizadas, de tipo gran mal, y las parciales no se han identificado fácilmente. Si bien en algunos trabajos internacionales, como el de Hauser et al [19], las convulsiones pueden aparecer en cualquier estadio de la enfermedad, en nuestra experiencia hemos visto que en las formas familiares de inicio precoz se presentan precozmente, mas no así en las de inicio tardío, donde se dan en los estadios avanzados. Hauser et al describieron un incremento de la frecuencia de convulsiones de 10 veces en comparación con la población anciana normal (la misma incidencia que en el traumatismo de cráneo y del accidente vasculocerebral).
- *Signos cerebelosos:* se observaron en las formas esporádicas, si bien, como sabemos, es más frecuente de observar en las formas heredo familiares, ya que las placas amiloideas en el cerebelo se han descrito en la EA familiar de inicio precoz, así como anomalías en los fosfolípidos de la membrana cerebelosa que pueden existir en ausencia de neurofibrillas y placas. La disfunción cerebelosa que se observa en las formas esporádicas puede deberse a una lesión en los sistemas neuronales conectados con el cerebelo, más que a anomalías intraparenquimatosas en el cerebelo [20]. Como hemos dicho en el estudio de Huff [11], los signos de liberación, los trastornos olfatorios, la agrafestesia y los trastornos en la marcha *per se* tuvieron capacidad predictiva en el grupo EA con referencia a los normales. Los signos cerebelosos, si bien se observaron y fueron importantes, no entraron en la regresión y, por ende, no tuvieron capacidad predictiva propia.
- *Agrafestesia:* una variable que en el estudio de Huff entró con mucha fuerza en el modelo de regresión, y que a nuestro juicio es muy importante, es la agrafestesia. Esta variable es de gran trascendencia, ya que refleja una lesión en áreas corticales de asociación.
- *Trastornos del lenguaje:* Seltzer y Sherwin [21] compararon varias características clínicas entre mayores y menores de 65 años y establecieron que los de inicio precoz tenían mayor prevalencia de trastornos del lenguaje, mayor número de zurdos y una evolución mucho más tórpida. Sin embargo, otros investigadores no pudieron hallar esta diferencia. Selnes [22] et al usaron tests estandarizados, como el MMSE [23], el WAIS [24] y el test de denominación de Boston [25, 26] en un grupo de 133 pacientes, y no hallaron ninguna diferencia significativa en el perfil del lenguaje entre ambos grupos después de controlar los trastornos de atención y concentración del grupo de inicio precoz. Las diferencias pueden haberse debido a usar pocos pacientes o tests no estandarizados. El grado de deterioro del lenguaje está altamente correlacionado con el nivel de deterioro de la demencia, indistintamente de la edad de inicio. Existen evidencias de que las demencias de inicio precoz se asocian a una evolución más rápida de la enfermedad. Esto se podría explicar porque estudios anteriores que usaban la duración de la en-

fermedad como medida de gravedad encontraron más afectación del lenguaje en las formas de inicio precoz.

EVIDENCIA DE SUBGRUPOS

Mayeux et al [10] determinaron la existencia de cuatro subgrupos:

- *Benigno*. Con leve deterioro cognitivo y funcional, sin signos de focos y trastornos conductuales tardíos. La enfermedad tiene una progresión lenta.
- *Mioclónico*. Con un grave deterioro intelectual, frecuente mutismo y comienzo en edad joven, y con mioclonos de aparición precoz.
- *Extrapiramidal*. Con signos acinetorrígididos, acompañados de síntomas psicóticos y un agudo deterioro intelectual.
- *Típico*. Con deterioro cognitivo, conductual y funcional gradual y progresivo, pero sin otra característica distintiva.

Siguiendo la línea de este trabajo, referimos aquí uno que se realizó recientemente en nuestro centro y en el que se revisaron 1.000 historias clínicas de pacientes con diagnóstico probable de EA, siguiendo los criterios del NINCDS-ADRDA [1], del registro del protocolo Santojanni-Ramos Mejía (Tabla II).

Hemos hecho un análisis siguiendo la clasificación de Mayeux en nuestra segunda y tercera entrevistas (Tabla III).

Las formas extrapiramidal y mioclónica presentaron puntuaciones menores en el MMSE y en la escala de evaluación directa, y la forma extrapiramidal fue la que tuvo mayor porcentaje de pacientes con trastornos psicóticos.

Otras evidencias de subgrupos

La EA de inicio como síndrome focal con patología típica, con afectación máxima en dicha área, presenta las siguientes características:

- EA presentada como síndrome parietal derecho: astereognosis y pseudoatetosis dos años antes del desarrollo del deterioro cognitivo. Una biopsia de la región parietal demostró EA.
- Afasias progresivas primarias [27] que, tras una evolución determinada de unos dos a cinco años de afasia fluente tipo transcortical sensorial, desarrollan un rápido deterioro cognitivo. En algunos estudios de anatomía patológica se encontraron características de EA, y en otros, de enfermedad de Pick.
- Síndrome parietooccipital de la atrofia cortical posterior con patología de Alzheimer, descrito por Benson [8]: alexia (letras y números) + extinción sensitiva + agnosia topográfica (*environmental agnosia*) + afasia transcortical sensorial + síndrome de Balint (simultagnosia + *sticky fixation* o apraxia óptica o parálisis psíquica de la mirada + ataxia óptica o dismetría ocular); la memoria y la intuición se conservan hasta con la enfermedad avanzada.

TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS Y CONDUCTUALES COMO HETEROGENEIDAD

La frecuencia de los síntomas psicóticos, principalmente el delirio y las alucinaciones, es del 10 al 75%, según los distintos autores. En un estudio que hemos realizado en el Centro de Demencias del hospital Michael Reese [28], hemos hallado que el 57% de los pacientes padecían delirio, cifra semejante a la de Kumer et al [29], y al 50% de los 30 pacientes que describieron Cummings et al [30,31]. En la prevalencia del delirio puede influir el estadio de la enfermedad.

Tabla II. Características demográficas de la población ($n = 1.000$).

	%	Media	Desviación estándar
Edad		68,13	8,77
Sexo masculino	42		
Edad al inicio		62,45	7,56
Diagnóstico de síntomas (meses)		6,54	2,13
Educación (años)		7,39	3,66
Historia familiar	24		
MMSE		15,18	7,43

Tabla III. Subtipos clínicos de presentación ($n = 1.000$).

	%
Extrapiramidal	32
Extrapiramidal por drogas psicotrópicas	10
Mioclónico	8
Típico	35
Benigno	15

Para Cummings et al [30], cierto número de pacientes pueden presentar delirios en algún momento de la enfermedad, pero pueden ser transitorios, mientras que en los estadios moderado y moderado grave son más persistentes. Nuestros hallazgos coinciden con los de Cummings et al [30,31] y otros en que se dan en los estadios moderado y moderadamente grave de la enfermedad.

Nuestros pacientes [28] con EA que sufrían trastornos psicóticos y conductuales presentaban una menor puntuación en el MMSE comparados con el grupo con igual tiempo de evolución pero sin trastornos psicóticos (diferencia intergrupala, $p < 0,03$) y mayor puntuación en la escala de demencia de Blessed (diferencia intergrupala, $p < 0,01$), lo que refleja una mayor afectación cognitiva en el grupo con trastornos psicóticos.

El contenido habitual del delirio consistía en ideas paranoides de infidelidad, que su casa no era su casa y que su esposa había sido reemplazada por un impostor (síndrome de Cap Gras). No hemos observado delirio complejo ni rutinario, pero muchos pacientes tenían más de un tipo de delirio. Consideramos que cierta integridad cognitiva es un prerrequisito para la elaboración de un delirio complejo, y por el deterioro cognitivo que se da en el Alzheimer tenemos sólo simples. Otros suponen que existe una etiología neurobiológica para el delirio, dada su alta frecuencia y su falta de correlación, ya sea neuropsicológica o con los trastornos del humor. Una contribución estructural a esto es una marcada desestructuración del sistema límbico, particularmente de las estructuras temporales mediales y el giro cingulado posterior. La grave deficiencia colinérgica puede contribuir al desequilibrio colinérgico-dopaminérgico, similar al que ocurre cuando se producen los síntomas psicóticos secundarios a la levodopa.

Con un subgrupo de los paciente de la base de datos del protocolo Santojanni-Ramos Mejía comentado anteriormente, realizamos otro trabajo para determinar cómo los desórdenes conductuales de inicio precoz pueden objetivarse como otro factor de

Tabla IV. Características diferenciales intergrupales.

	Grupo 1: deterioro cognitivo puro (n = 24)	Grupo 2: precoz síndromes conductuales (n = 48)
Edad	78,0 (5,0)	77,0 (7,0)
Sexo (% masculino)	44	30
GDS	4,4 (0,8)	5,2 (0,7) ^a
MMSE	16,5 (5,6)	11,7 (5,5) ^a
BDRS	6,0 (4,2)	12,4 (6,6) ^a
Diagnóstico de síntomas (meses)	24,0 (13,0)	35,0 (22,0)

Entre paréntesis, desviación estándar. ^a p < 0,05. GDS: *global deterioration scale*; MMSE: *minimal state examination*; BDRS: *Blessed dementia rating scale*.

heterogeneidad clínica [32] En un grupo de pacientes con un tiempo de evolución semejante, comparamos aquellos que presentaban sólo trastornos cognitivos con aquellos que tenían asociados trastornos conductuales (medidos con el BEHAVE-AD [33], y comparamos el rendimiento cognitivo con el MMSE [23], y el funcional con la escala de demencia de Blessed [34] (Tabla IV).

En nuestro trabajo observamos que la agresividad y el delirio de abandono se correlacionaban mejor con sujetos menos deteriorados cognitivamente y con menor duración de la enfermedad. En cambio, el delirio de robo, las celotipias, los errores de identificación, la agitación y el desasosiego motor se observaban en los pacientes más afectados cognitivamente. Nuestros datos concuerdan con la hipótesis de que la ideación delirante aparece con el declive cognitivo, dado que el defecto cognitivo interferiría con la habilidad del paciente para comprender la realidad, es decir, la aparición del delirio persistente marcaría un pronóstico en la enfermedad, de un mayor y más rápido declive cognitivo y una mayor frecuencia de signos parkinsonianos y mioclonos. Este delirio, si bien no es continuo, puede producirse cuando aparecen reacciones catastróficas o exabruptos conductuales. Los delirios más comunes son los meiodos paranoides y los de infidelidad. Como hecho anecdótico, tenemos una paciente que decía tener una relación amorosa con un periodista famoso; cuando éste aparecía en la televisión, iba rápidamente a cambiarse de ropa y a peinarse (síndrome de Clerambault).

Las alucinaciones son menos frecuentes, del 7 al 28% en la literatura internacional, y del 21,5% en nuestro trabajo. Son principalmente visuales, raramente auditivas, seguidas por las olfatorias. A semejanza de lo que se ha descrito, no encontramos correlación entre la aparición de alucinaciones y el nivel de deterioro cognitivo. Debemos considerar que la abrupta aparición de alucinaciones en la EA sugiere descartar un síndrome confusional agudo.

Depresión

Su evaluación se realiza mediante una entrevista psiquiátrica semiestructurada (SCAN) [35], basándose en el DSM IV [2].

La prevalencia de la depresión en la EA es muy controvertida; alcanza por término medio a un 40-50% de los pacientes [36]. Éste porcentaje es muy elevado si lo comparamos con el 15% de incidencia de la población anciana no demente. La mayoría no reúne los criterios de depresión mayor, y cuando ocurre suele ser en los estadios precoces; sin embargo, un reciente trabajo de Lazarus [37] mostró que un 33% de una serie de pacientes con demencia leve y muy leve presentó criterios para depresión ma-

yor, mientras que un 21% presentó criterios de distimia. Para no generar solapamiento de signos entre la depresión y la demencia, como pérdida de interés, insomnio, pérdida de peso y agitación, debemos remarcar para la depresión la tristeza, la desesperanza, la desvalorización personal, los síntomas neurovegetativos y la ideación suicida, así como las AVD.

Los pacientes dementes con depresión mostraron un mayor deterioro cognitivo y funcional que aquellos sin demencia, a pesar de que ambos tenían una misma duración de la enfermedad. De hecho, los trastornos de la atención, concentración y memoria son frecuentes en los pacientes con depresión sin demencia.

La mayor incidencia de trastornos en la vida diaria puede deberse a que la depresión torna a los pacientes apáticos y desinteresados en su cuidado personal.

A su vez, se demostró que los enfermos de Alzheimer que presentan depresión tienen una alta incidencia de historia familiar de depresión.

Desde la perspectiva biológica, la disfunción noradrenérgica y serotoninérgica coadyuvan a la depresión y, a su vez en la EA se da afectación del límbico y la convexidad de los frontales, lo que también está en relación con la depresión [38].

Cummings [39] hipotetizó que el déficit colinérgico puede conferir cierta protección contra la depresión mayor (los colinérgicos demostraron precipitar la depresión).

Mientras la distimia sería una reacción emocional al progresivo declive intelectual, la depresión mayor estaría relacionada con factores biológicos.

En un estudio reciente de 273 pacientes con síndrome depresivo a los tres años, el 57% presentó un deterioro cognitivo.

Como grupo, los enfermos de Alzheimer con depresión mayor presentan un mayor deterioro cognitivo y conductual, disminución de la norepinefrina en la corteza y aumento de la pérdida neuronal en el núcleo del *locus coeruleus* y en los núcleos del rafe.

Trastornos psicomotores

Muchos pacientes muestran desasosiego motor, actividad repetitiva, deambulación en una misma línea recta (*pacing*), vagabundeo y agitación. Su frecuencia de aparición es alta. El vagabundeo y la agitación se correlacionaban con la afectación cognitiva, pero el desasosiego motor, no, aunque otros autores no encontraron dicha correlación entre la agitación y el estado cognitivo. Aparentemente, habría una hiperactividad noradrenérgica involucrada. El vagabundeo puede dirigirse a un fin o ser sin sentido; muchas veces, los pacientes con Alzheimer vagabundean porque padecen desorientación espacial [12,40,41].

Anosognosia

Referente a la pérdida de intuición en la EA en el Centro de Demencias del hospital Michael Reese, estudiamos 41 pacientes con EA que presentaban anosognosia [42]. La puntuación de anosognosia se desarrolló al medir las discrepancias en una descripción de las AVD entre el cuidador y el paciente. Los pacientes que presentaban anosognosia tenían un mayor deterioro demencial que los que no la presentaban, así como delirio. Un análisis multivariado con test neuropsicológicos mostró que el test de ejecución continua, la memoria de reproducción visual y la escala de memoria de Weschler [43] fueron los que tuvieron una mayor correlación con la puntuación de anosognosia, lo que sugiere un correlato anatomofuncional. Bajas puntuaciones en el test de ejecución continua indican vigilancia alterada, afectación en la concentración, falta de persistencia y falta de habilidad para inhibir

las respuestas inapropiadas, lo que se correlaciona con la disfunción frontal. Apoyando esto, hemos encontrado además fallos en las pruebas de alternación secuencial, que también miden la falta de capacidad para inhibir las respuestas inapropiadas, lo que indicaría una disfunción prefrontal. El test de reproducción visual de la escala de memoria de Weschler [43] fue un predictor independiente de la puntuación de pérdida de intuición, lo que sugiere una disfunción temporal no dominante. Por esto especulamos en este trabajo que la afectación del grado de intuición en la EA tendría dos componentes: uno confabulatorio prefrontal y otro hemisférico derecho; esta sintomatología sugiere que se debería a una disfunción de áreas específicas cerebrales. La pérdida de intuición se observa en los pacientes con mayor deterioro cognitivo y duración de los síntomas, con un posible correlato de disfunción hemisférico no dominante y prefrontal.

CONCLUSIONES

Es muy probable que la heterogeneidad en la EA sea una función de los tres modelos que han propuesto estos autores, más un número de escenarios donde esto ocurre. Por ejemplo, en relación

con la edad del sujeto, la pérdida aleatoria de neuronas puede generar un deterioro más rápido en algunas áreas corticales específicas. Se requiere más investigación, sobre todo en los de inicio precoz, y con un mayor número de sujetos, para extraer conclusiones más válidas, principalmente sobre la educación, el sexo, el tamaño cerebral y el efecto de las patologías concomitantes.

La baja escolaridad, los delirios, el extrapiramidismo y la hiperactividad motora aberrante, pero no las alucinaciones o la anosognosia, fueron los mejores predictores no cognitivos de la dependencia en las AVD [44,45]. La aparición precoz de parkinsonismo y mioclonías predicen un deterioro cognitivo rápido con progresión precoz a síntomas conductuales y dependencia en las AVD. Los pacientes con baja escolaridad, o con pobre ejecución cognitiva desde el inicio, así como los que presentan un rápido intervalo de deterioro cognitivo muestran un precoz inicio de la dependencia en las AVD, baja escolaridad, delirios, extrapiramidismo e hiperactividad motora aberrante, pero no alucinaciones.

En todo esto, es necesario tener en cuenta las habilidades y falta de habilidades de la población mayor [46], así como su diversidad cultural [47] y étnica con respecto a la más joven, que a veces hacen parecer como heterogénea una patología cuando no lo es.

BIBLIOGRAFÍA

- Mc Khann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
- American Psychiatric Association. Diagnostic criteria from DSM-IV. Washington DC: APA; 1994.
- Liston EH. The clinical phenomenology of presenile dementia: a critical review of the literature. *J Nerv Ment Dis* 1979; 2: 329-36.
- Ritchie K, Touchon J. Heterogeneity in senile dementia of the Alzheimer type: individual differences, progressive deterioration or clinical subtypes? *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1391-8.
- Reisberg B, Ferris SH, DeLeon MJ, Crook T. The global deterioration scale of assessment of primary degenerative dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 139: 1136-9.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566-72.
- Katzman R, Terry R, De Teresa R, Brown T, Davies P, Fuld P, et al. Clinical, pathological and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol* 1988; 23: 138-44.
- Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol* 1988; 45: 789-93.
- Jorn AF. Subtypes of Alzheimer's dementia: a conceptual analysis and critical review. *Psychol Med* 1985; 15: 543-53.
- Mayeux R, Stern Y, Spanton S. Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: evidence of subgroups. *Neurology* 1985; 35: 453-61.
- Huff JF, Boller F, Lucchelli F, Querriera R, Beyer J, Belle S. The neurologic examination in patient with probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1987; 44: 929-32.
- Mangone CA, Allegri RF. Heterogeneidad clínica de la enfermedad de Alzheimer. In Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL, Famulari A, Fustinoni O, Ollari JA, et al, eds. *Enfermedad de Alzheimer. Enfoque actual*. Buenos Aires: Libros de la Cuadriga-Argentum Editora; 1995. p. 203-16.
- Solomon GS, Petrie WM, Hart JR, Brackin HB Jr. Olfactory dysfunction discriminates Alzheimer's dementia from major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 64-7.
- Bacon AW, Bondi MW, Salmon DP, Murphy C. Very early changes in olfactory functioning due to Alzheimer's disease and the role of apolipoprotein E in olfaction. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 855: 723-31.
- Koss E, Weffenbach J, Haxby JV, Frieland RP. Olfactory detection and identification performance are dissociated in early Alzheimer's disease. *Neurology* 1988; 38: 1228-32.
- Visser H. Gait and balance in senile dementia of Alzheimer's type. *Age Aging* 1983; 12: 296-301.
- Leverenz J, Sumi SM. Parkinson's disease in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1986; 43: 662-4.
- Hansen LA, Salmon D, Galasko D. The Lewy variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathological entity. *Neurology* 1990; 40: 1-8.
- Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE. Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36: 1226-30.
- Pro JD, Smith CH, Sumi SM. Presenile Alzheimer's disease: amyloid plaques in the cerebellum. *Neurology* 1980; 30: 820-5.
- Seltzer B, Sherwin Y. A comparison of clinical features in early and late onset primary degenerative dementia. One entity or two. *Arch Neurol* 1983; 40: 143-6.
- Selnes OA, Carson K, Rovner B, Gordon B. Language dysfunction in early-onset and late-onset possible Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1138-40.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
- Weschler D. Tests de inteligencia para adultos (WAIS). Buenos Aires: Paidós; 1988.
- Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. The Boston naming test. 2 ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.
- Allegri RF, Mangone CA, Fernández-Villavicencio A, Rymberg S, Taragano FE, Bauman D. Spanish version of the Boston Naming Test. *Clin Neuropsychologist* 1997; 11: 416-20.
- Fustinoni O, Mangone CA, Abiusi GP, Caccuri R, Labos E. Primary progressive aphasia. Clinical subtypes with one postmortem study. *Neurology* 1994; 44 (Suppl 2): S387.
- Mangone CA, Hier DB, Ganellen R, Gorelick PB. Psychotic and behavioral symptoms in Alzheimer's disease. Neuropsychological correlations. *Revista Neurológica Argentina* 1991; 16: 166-72.
- Kumer A, Koss E. Behavioral symptomatology in dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1988; 2: 363-5.
- Cummings J. Organic delusions. *Br J Psychiatry* 1985; 146: 184-97.
- Cummings J, Victoroff J. Noncognitive neuropsychiatric syndromes in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1990; 3: 140-58.
- Mangone CA, De Pascale AM, Bauman D, Arizaga RL, Allegri RF, Ollari JA, et al. Síntomas psiquiátricos y conductuales. Predicción según nivel de deterioro. 18th International Conference of Alzheimer's Disease International. Barcelona, Spain, October 26, 2002.
- Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotes A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 9-15.
- Blessed G, Tomlinson B, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and senile changes in cerebral gray matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1986; 114: 797-811.
- SCAN. Schedule for clinical assessment in neuropsychiatry. Version 2. Geneva: World Health Organization; 1994.
- Taragano F, Mangone CA. Depression in the old. *IPA Bulletin* 1995; 12: 28-9.
- Lazarus L, Newton N, Cohler B, Lesser J, Schweon C. Frequency in presentation of depressive symptoms in patients with primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 41-5.

38. Zubenko GS, Moosy J, Kopp U. Neurochemical correlates of major depression in primary dementia. *Arch Neurol* 1990; 47: 209-14.
39. Cummings JL. Disturbances of mood and affect. In Cummings JL. *Clinical neuropsychiatry*. Boston: Allyn & Bacon; 1992. p. 183-208.
40. Tassin J, Stinus L, Simon H, Blanc G, Thierry A, LeMoal M, et al. Relationship between the locomotor hyperactivity induced by A10 lesions and the destruction of the frontocortical dopaminergic innervation in the rat brain. *Brain Res* 1978; 141: 2673-81.
41. Deutsch L, Bylsma F, Rounus BW, Steele C, Folstein MF. Psychosis and physical aggression in probable Alzheimer disease. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1159-63.
42. Mangone CA, Hier DB, Gorelick PB, Ganellen R. Impaired insight in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991; 4: 189-93.
43. Weschler D. *Weschler memory scale-revised*. N. York: Harcourt; 1987.
44. Mangone CA, Allegri RF, Gabay PD, Bauman D, Litvan I, Sica REP. Predicting dependency in ADL in patients with AD. *Neurology* 1996; 46: 434.
45. Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC. Rate of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease. *Neurology* 2002; 59: 1034-41.
46. Sánchez JL, Rodríguez M, Carro J. Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in Alzheimer's disease type sporadic in subjects of Spanish nationality. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2002; 15: 113-22.
47. Shadler MF, Mc Cormick WC, Larson EB. Research agenda for understanding Alzheimer's disease in diverse populations work group on cultural diversity Alzheimer association. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16 (Suppl 2): S96-100.

HETEROGENEIDAD CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. DIFERENTES PERFILES CLÍNICOS PUEDEN PREDECIR EL INTERVALO DE PROGRESIÓN

Resumen. Introducción. La enfermedad de Alzheimer es una demencia degenerativa que puede presentar desde su inicio diferentes cruceles de síntomas cognitivos, conductuales y funcionales apoyando su heterogeneidad clínica e intervalo de progresión. A pesar de unos criterios diagnósticos rígidos (NINCDS-ADRDA y DSM IV), la certeza diagnóstica es del 85%. Mayeux define cuatro subtipos clínicoevolutivos: 1. Benigno: deterioro cognitivo y funcional leve, tardía aparición de signos neurológicos focales y trastornos conductuales con progresión lenta; 2. Mioclónico: frecuente aparición presenil, con un grave intervalo de deterioro cognitivo, mutismo y mioclonías precoces; 3. Extrapiramidal: precoz aparición de signos acinéuticos rígidos con un grave deterioro cognitivo, conductual y funcional, y 4. Típico: deterioro gradual y progresivo cognitivo, conductual y funcional. La identificación de estos subgrupos nos permitirá definir el pronóstico y homogeneizar los grupos de pacientes para la investigación clínica y farmacológica. Desarrollo. Para demostrar mejor esta heterogeneidad, se revisan 1.000 historias clínicas de pacientes asistidos en el centro con el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable. El 42% presentó el subgrupo extrapiramidal; el 35%, el típico; el 15%, el benigno, y el 8%, el mioclónico. La aparición precoz de parkinsonismo y mioclonías predice un deterioro cognitivo rápido, con una progresión precoz a síntomas conductuales y dependencia en las actividades de la vida diaria (AVD). Los pacientes con baja escolaridad, pobre funcionamiento cognitivo desde el inicio, así como los que presentan un rápido intervalo de deterioro cognitivo, muestran un precoz inicio de la dependencia en las AVD. Conclusión. La baja escolaridad, los delirios, el extrapiramidalismo y la hiperactividad motora aberrante, pero no las alucinaciones o la anosognosia, fueron los mejores predictores no cognitivos de la dependencia en las AVD. [REV NEUROL 2004; 38: 675-81]

Palabras clave. Armonización de subgrupos. Dependencia funcional. Enfermedad de Alzheimer. Heterogeneidad. Pronóstico evolutivo subgrupar.

HETEROGENEIDADE CLÍNICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER. DIFERENTES PERFIS CLÍNICOS PODEM PREDIZER O INTERVALO DE PROGRESSÃO

Resumo. Introdução. A doença de Alzheimer (DA) é uma demência degenerativa que pode apresentar desde o início diferentes sintomas cognitivos, comportamentais, psiquiátricos e funcionais, sustentando a heterogeneidade clínica e a elevada variabilidade do índice de progressão da DA. Apesar de critérios diagnósticos rígidos (NINCDS-ADRDA e DSM IV), a certeza diagnóstica é de 85%. Mayeux define quatro subtipos evolutivos: 1. Benigno: deterioração cognitiva e funcional ligeira, aparecimento tardio de sinais neurológicos focais e perturbações comportamentais com progressão lenta; 2. Mioclónico: de início habitualmente pré-senil com deterioração cognitiva grave, mutismo e mioclonia precoce; 3. Extra-piramidal: aparecimento precoce de sinais acinéuticos rígidos com grave envolvimento cognitivo, comportamental e funcional; e 4. Típico: gradual e progressiva deterioração cognitiva, comportamental e funcional. A identificação destes subgrupos permitir-nos-á definir o prognóstico e homogeneizar doentes para a investigação clínica e farmacológica. Desenvolvimento. Para demonstrar melhor esta heterogeneidade, revêem-se 1.000 histórias clínicas de doentes assistidos no centro com o diagnóstico de provável DA. Em 42% verificou-se o subgrupo extra-piramidal, em 35% o típico, em 15% o benigno e em 8% o mioclónico. O aparecimento precoce de parkinsonismo e mioclonias predizem uma deterioração cognitiva rápida com progressão precoce a sintomas comportamentais e dependência nas actividades da vida diária (AVD). Doentes com baixa escolaridade, fraca performance cognitiva desde o início, assim como os que apresentam um rápido índice de deterioração cognitiva mostram um início precoce da dependência nas AVD. Conclusão. A baixa escolaridade, delírios, extra-piramidalismo e hiperactividade motora aberrante foram os melhores predictores cognitivos da dependência nas AVD, mas não as alucinações ou anosognosia. [REV NEUROL 2004; 38: 675-81]

Palavras chave. Dependência funcional. Doença de Alzheimer. Harmonização de subgrupos. Heterogeneidade. Prognóstico evolutivo do subgrupar.