

EXAMENES DE EXCLUSION EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Por SEGUNDO SECLÉN*, PILAR MAZZETTI** y GUIDO MAZZOTTI***

RESUMEN

En el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer (EA), junto con una completa historia y examen clínico, deben programarse las necesarias pruebas de laboratorio para descartar la presencia de desórdenes metabólicos o endocrinos reversibles, que pudieran estar dando origen al síndrome demencial. En relación a ello, un dosaje hormonal de T4 y TSH nos ayudará a descartar la posibilidad de una demencia mixodematososa; una determinación de Vit.B12 y niveles de folato en sangre, diferenciarán posibles deficiencias nutricionales reversibles. Un recuento completo de leucocitos, hemoglobina y pruebas serológicas para sífilis y VIH, podrán distinguir EA de causas inflamatorias o infecciosas de demencia. Así mismo, un hallazgo de IgG y o IgM en el líquido cefalorraquídeo, puede sugerir la presencia de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

SUMMARY

When coupled with a complete medical history and physical exam, laboratory tests such as a screening metabolic panel, urinalysis, and thyroid function tests may rule out potentially reversible metabolic or endocrine disorders that may mimic Alzheimer's disease and result in dementia symptoms. Similarly, determinations of vitamin B12 and folate levels will differentiate between Alzheimer's disease and reversible nutritional deficits. A complete blood cell count and syphilis or HIV testing can distinguish Alzheimer's disease from inflammatory or infectious causes of dementia, whereas a finding of IgG and or IgM in cerebrospinal fluid suggests systemic lupus erythematosus, AIDS, or syphilis.

* Profesor Principal de Medicina. Director del Instituto de Gerontología. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

** Neuróloga asistente. Departamento de Investigaciones. Unidad de Neurogenética. Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes". Lima, Perú.

*** Médico Psiquiatra. Jefe del Servicio de Hospitalización y de la Unidad de Enfermedades Afectivas del Instituto Nacional de Salud Mental "H. Delgado - H. Noguchi". Lima, Perú.

PALABRAS-CLAVE: Enfermedad de Alzheimer, diagnóstico diferencial, demencia reversible, hipotiroidismo, déficit B 12, déficit de folato, sífilis, SIDA, VIH, LES.

KEY WORDS: Alzheimer's disease, differential diagnosis, reversible dementia, hypothyroidism, Vit B12 deficiency, folate deficiency, syphilis, AIDS, HIV, LES.

No existe en la actualidad una prueba práctica que nos sirva de marcador biológico de la enfermedad. El diagnóstico final de EA puede sólo ser efectuado mediante biopsia cerebral o bien con la confirmación anátomo-patológica. Por ello, generalmente llegamos a un diagnóstico por exclusión de "demencia de tipo Alzheimer". Lo anterior resalta la trascendencia de agotar al máximo los diagnósticos diferenciales de esta enfermedad, en especial aquellos potencialmente reversibles¹.

PRUEBAS SANGUÍNEAS

Vamos a discutir los exámenes complementarios sanguíneos más importantes a realizarse, teniendo en cuenta que estos pueden ser ampliados de acuerdo a cada caso en particular.

Hematología

Recuento celular completo, dosaje de hemoglobina, hematocrito y velocidad de sedimentación nos permiten descartar la existencia de anemia, procesos infecciosos crónicos, procesos linfoproliferativos, procesos inflamatorios crónicos, todos ellos debilitantes y que pueden simular deterioro.

Serología infecciosa

Es conocido el cuadro de demencia en el caso de la sífilis terciaria, ahora

poco frecuente, que puede ser excluida con un VDRL o bien FTA-abs. si fuera necesario. La demencia por VIH es en la actualidad tal vez la causa infecciosa más frecuente de deterioro cognitivo, por lo que una prueba de ELISA para VIH es mandatoria².

Dosajes hormonales

Tanto los problemas de hormonas tiroideas como la patología de la paratiroides pueden estar acompañados de deterioro, por lo que el dosaje de T3, T4 y TSH, al igual que el de paratohormona y la determinación de calcio y fósforo en sangre son necesarias. Ocasionalmente, un síndrome de Cushing puede dar lugar a demencia, estando indicado el dosaje de ACTH y cortisol en sangre.

Pruebas metabólicas

La insuficiencia renal severa, la insuficiencia hepática y la diabetes son causas relativamente reversibles e importantes de demencia. Los dosajes de urea y creatinina (y depuración de creatinina si fuera necesario), un perfil hepático y las pruebas necesarias para descartar una diabetes, un dosaje de electrolitos, son necesarios. Igualmente en este acápite debemos resaltar el perfil lipídico, por la alta incidencia de dislipidemias en la tercera edad y su trascendencia en el diagnóstico de demencia vascular^{2,3}.

Dosajes en deficiencias nutricionales

Aunque ahora menos frecuentes, ciertas deficiencias nutricionales pueden simular EA. Un dosaje de vitamina B12 y folato, de piridoxina y tiamina, alejan estas posibilidades⁴⁻⁶.

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

El estudio de la fórmula del líquido cefalorraquídeo (LCR) permite descartar las meningitis crónicas y los procesos neoformativos. Los procesos desmielinizantes tipo esclerosis en placas generalmente dan incremento de gammaglobulinas en el proteinograma electroforético. El incremento de IgG o IgM puede orientar a la búsqueda de procesos inflamatorios tipo lupus o infecciones crónicas⁷.

El trastorno del metabolismo de neuropéptidos también puede ser determinado por el examen del LCR. Se puede encontrar disminución de somatostatina, factor liberador de corticotrofina, arginina vasopresina, sustancia P, neuropéptido Y y péptido YY; la galanina ha sido encontrada en concentraciones mayores que en controles, y el dosaje de otros neuropéptidos ha sido muy variable. El dosaje en LCR de la proteína beta-amiloide ha sido sugerido como marcador biológico de EA, y a pesar de considerable superposición de los valores hallados en EA y en controles, trabajos recientes sugieren que puede ser de utilidad independientemente del genotipo Apo-E. El valor y la utilidad práctica de estos procedimientos permanece en el área de la investigación^{7,8}.

*PRUEBAS NEUROFISIOLOGICAS**Electroencefalografía*

En los estadios tempranos de la EA, el trazado puede ser normal o bien presentar un incremento en las ondas lentas, mientras que en la enfermedad de Pick y en la demencia frontal, el trazado es siempre normal. En la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob se observa descargas periódicas de ondas lentas y de alto voltaje, con lentificación progresiva de la actividad de fondo. En la encefalopatía hepática se encuentra ondas lentas bilaterales paroxismales sobre actividad alfa de fondo conservada. Naturalmente, existe correlación entre el compromiso de la actividad delta y teta con el deterioro de la vigilia³.

El mapeo electroencefalográfico, en el que se aprovecha la informática para afinar la resolución de los datos obtenidos por el procedimiento EEG convencional, es un aporte para la determinación cuantitativa de actividad lenta por encima de lo normal, de diferencias interhemisféricas y de variaciones regionales. También se señala su aporte a la evaluación de presencia y respuesta a psicofármacos o sustancias con esa función.

Potenciales evocados

Una aplicación importante de los potenciales evocados visuales y auditivos es la búsqueda de evidencia adicional de procesos desmielinizantes. El potencial cognitivo P300 se encuentra prolongado por encima de lo esperado para la edad en el caso de la EA, y se ha descrito su acortamiento como respuesta a algunas drogas sin que necesariamente correlacione con la evolución del cuadro.

IMAGENOLOGÍA

Tomografía axial computarizada

La tomografía axial computarizada (TAC) es un procedimiento que en la actualidad es de relativo fácil acceso por su difusión en los servicios de salud y bajo costo comparativo. Su utilidad mayor es el diagnóstico rápido de hematomas subdurales o intracerebrales, dilatación ventricular, procesos neoforativos (primarios y metastásicos), infecciones, infartos de vasos de mediano y gran calibre, y otras lesiones focales. Debemos enfatizar la importancia del descarte imagenológico de los hematomas subdurales crónicos por ser una causa frecuente de deterioro progresivo de funciones superiores en personas de edad avanzada, aun cuando éstas no refieran antecedentes de traumatismo craneano. El siguiente cuadro en importancia es el hidrocefalo a presión normal cuyo cuadro clínico es discutido en otro artículo⁹. El aporte de la TAC en el diagnóstico diferencial con otras demencias se da fundamentalmente con la de tipo multi-infartos, en la que las imágenes hipodensas se tornan observables a partir del tercer día de ocurrido el ictus, siempre que el vaso comprometido sea de mediano o gran calibre. En el caso de vasos pequeños resulta de mayor utilidad la resonancia magnética nuclear (RMN), ya que en la TAC estas lesiones no son observables por la menor capacidad de resolución del procedimiento.

En el caso de la EA, la TAC permite cuantificar el grado de atrofia, que suele ser poco evidente al inicio de la enfermedad¹⁰. El hallazgo de atrofia predominantemente frontotemporal debe inducir a pensar en una enfermedad de Pick; sin embargo, este hecho debe correlacio-

narse con el cuadro clínico y la evaluación neuropsicológica. Finalmente, es importante reconocer que la TAC no ayuda en la evaluación del compromiso de la sustancia blanca.

Resonancia magnética nuclear

La RMN es un examen con mayor capacidad de resolución, pero de mayor costo y menor accesibilidad, que permite evaluar lesiones más pequeñas, de sustancia blanca, y hallazgos como la atrofia del hipocampo y el volumen del lóbulo temporal que permiten una mejor aproximación al diagnóstico precoz de la EA. El compromiso inflamatorio o degenerativo de mielina puede ser observado tanto en fase aguda como crónica; esto es importante en cuadros como esclerosis en placas, vasculitis (ej. lupus eritematoso sistémico), leucodistrofias (en particular la metacromática), enfermedad de Behçet, enfermedad de Lyme, y adrenoleucodistrofia, en los que se observa compromiso insidioso de funciones superiores en particular en los estadios tardíos¹¹.

En cuanto a la patología vascular, la RMN permite detectar los infartos múltiples corticales y subcorticales pequeños, y las características de los vasos sanguíneos intracraneales, mediante angioresonancia.

El otro gran aporte de la RMN es su aplicación en el diagnóstico precoz de la enfermedad y en la investigación de correlaciones entre compromisos volumétricos y cuadro clínico, como es el caso de la atrofia temporal y en particular del hipocampo.

Imagenología funcional

Tanto la tomografía como la RMN permiten excluir otros trastornos cerebra-

les, en cambio, la tomografía por emisión de positrones (TEP) y la tomografía computada por emisión de fotón único (TCEFU) representan procesos metabólicos activos a nivel celular. Por lo anterior, estos exámenes ayudan más definitivamente al estudio de la fisiopatología de la EA y a su diferenciación de otras entidades. Los estudios por TEP permiten el examen de flujo sanguíneo y del consumo de glucosa regional con lo que se determina la actividad metabólica tanto del componente neuronal como glial. El marcador más usado en la investigación de EA ha sido la ^{11}C -2-deoxiglucosa. Se ha descrito la disminución de hasta 40% del metabolismo de la glucosa en corteza parietal posterior y temporal superior. Algunas áreas como

las regiones pre y post centrales, el cerebelo, el hipocampo y los ganglios basales han mostrado menor o ningún cambio en el consumo de glucosa. La TCEFU tiene la ventaja de un menor costo y una más amplia y rápida disponibilidad, aunque sólo mide el flujo sanguíneo cerebral en forma global, sus resultados se superponen a los de la TEP para el diagnóstico precoz de EA¹². (Ver figuras 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9, págs. 236-238)

OTROS EXAMENES

Un electrocardiograma, una radiografía simple de tórax, un dosaje de drogas en sangre de acuerdo al contexto, ayudan en conjunto con el examen clínico a excluir otras causas de demencia.

RESUME

Aupres de l'histoire et l'examen clinique, un bilan biochimique doit être prévu pour chercher une pathologie métabolique ou endocrinienne. Les dosages des hormones thyroïdiennes, de la vitamine B12, du folate sont indiqués. Une NFS, hémoglobine et hématocrite, des tests pour la syphilis et le VIH vont nous préciser des causes inflammatoires ou infectieuses. La neuroradiologie permet de visualiser le cerveau et une pathologie qui occupe space.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Differentialdiagnose der Alzheimer Krankheit mit der Hilfe von Krankengeschichte, Klinischer Untersuchung und Laborbefunden untersucht. Der Verfasser meint, dass die Untersuchung von T4 und TSH die Beziehung mit mixedematöse Demenz (bzw.) sowie die Untersuchung von Vit B12 ein Ernährungs-Defizit zeigt. Es ist sehr wichtig zu erklären, dass die Blutuntersuchung bei Entzündungen bzw. Infektionen, eine Beziehung mit Demenz zeigen. Der Verfasser behauptet, dass auch die Untersuchung von Liquorcerebri den selbe Wert hat.

BIBLIOGRAFIA

1. JELLINGER K, DANIELCZYK W, FISCHER P, *et al.* (1990): "Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly". *J. Neurol. Sci.* 95: 239-258. - 2. WALLIN, A. & BLENNOW, K. (1992): "Differential laboratory tests in the evaluation of dementia". *Acta Neurol. Scand.* 139 (suppl): 26-31. - 3. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (1987): "Consensus Conference: Differential diagnosis of dementing disease". *JAMA*, 258: 3411-3416. - 4. RICHARD W. (1993): "Vitamin deficiency". Rakel R. (ed). *Conn's Current Therapy Pennsylvania* pp. 557-59. - 5. ROSENBERG, IH., BOWMAN, BB., COOPER, BA. *et al.* (1982): "Folate nutrition in the elderly". *Am. J. Clin. Nutr.* 36:1060-1066. - 6. GARRY, PJ., GOODWIN, JS. & HUNT, WC. (1984): "Folate and vitamin B12 status in a healthy elderly population". *J. Am. Geriatr. Soc.* 32: 719-726. - 7. NITSCH, RM., REBECK, GW., DENG, M. *et al.* (1995): "Cerebrospinal fluid levels of Amyloid Beta-protein in Alzheimer's Disease: Inverse Correlation with Severity of Dementia and Effect of Apolipoprotein E genotype". *Ann. Neurol.* 37: 512-518. - 8. HAMMERSTROM, DC. & ZIMMER, B. (1985): "The role of lumbar puncture in the evaluation of dementia: the University of Pittsburgh study". *J. Am. Geriatr. Soc.* 33: 397-400. - 9. ADAMS, RD., FISHER, CM., HAKIM, S. *et al.* (1965): "Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal fluid pressure". *N. Engl. J. Med.* 273: 117-26. - 10. LARSON, EB., REIFLER, B.V., SUMI, SM *et al.* (1986): "Diagnostic tests in the evaluation of dementia: A prospective study of 200 elderly outpatients". *Arch. Intern. Med.* 146: 1917-1922. - 11. GORDON, M. & FRIEDMAN M. (1990): "Evaluating dementia: What price testing?". *Can. Med. Assoc. J.* 142: 1367-1370, 1990. - 12. LARSON, EB., REIFLER, BV., SUMI, SM *et al.* (1985): "Diagnostic evaluation of 200 elderly outpatients with suspected dementia". *J. Gerontol.* 40: 536-43.

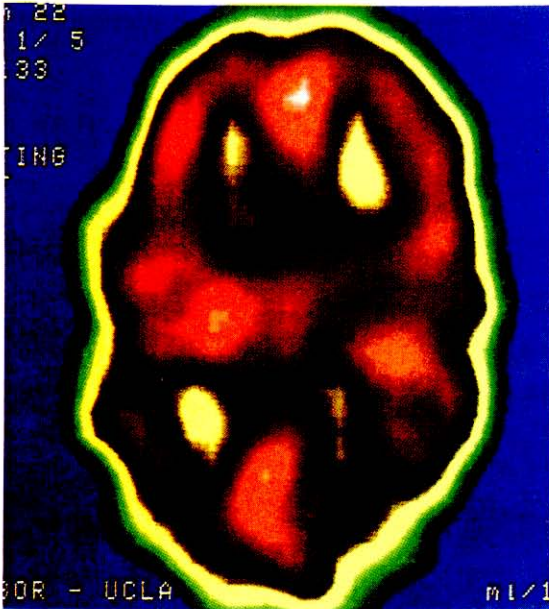


FIGURA 2. SPECT con Xenon-133 en un anciano saludable. La medición de flujo sanguíneo fue de 57 ml/100 g de tejido/min. en regiones paraventriculares y 82 ml/100g/min. en regiones frontales y occipitales.

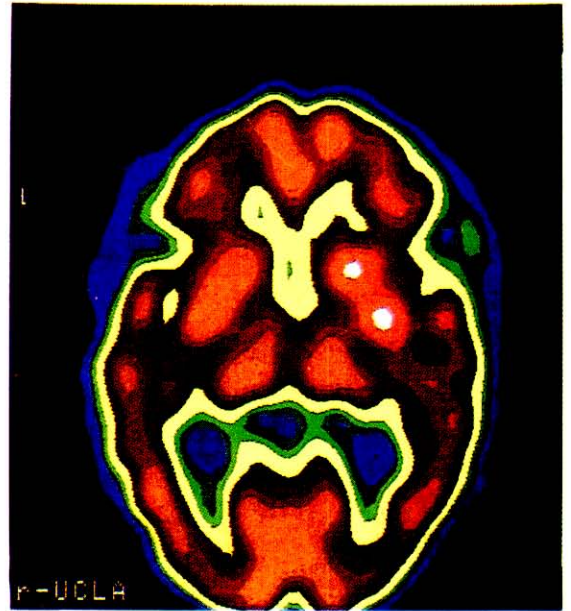


FIGURA 3. SPECT con Tc^{99m} y HMPAO de una persona normal. La escala de colores ha sido establecida según el grado de captación, vira a amarillo con 66% de máxima captación y a verde con 50%.

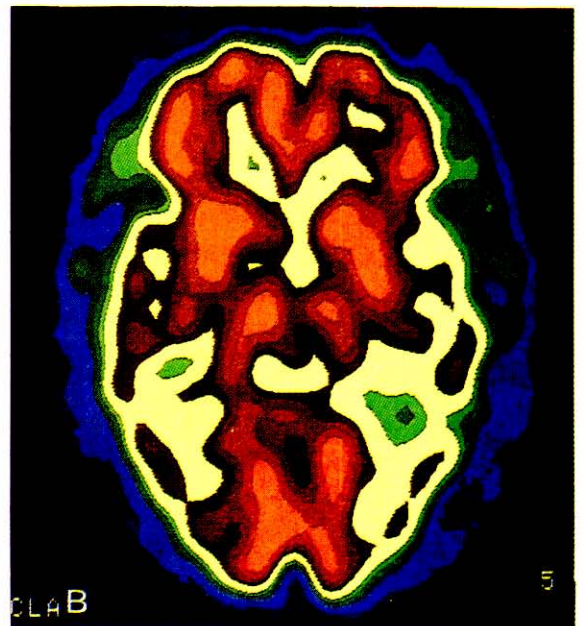
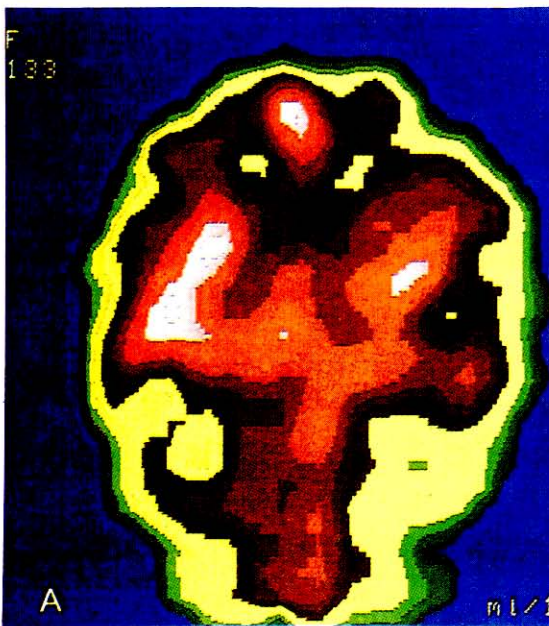


FIGURA 4. SPCET de paciente de 69 años con enfermedad de Alzheimer. Se observa flujo sanguíneo de 18 a 25 ml/100g/min. en corteza tèmpero-parietal posterior mientras que el flujo máximo de 46 ml/100g/min ocurre en la corteza motora. La figura B muestra un SPECT con HMPAO del mismo paciente con 50% de reducción de flujo en región tèmpero-parietal posterior.

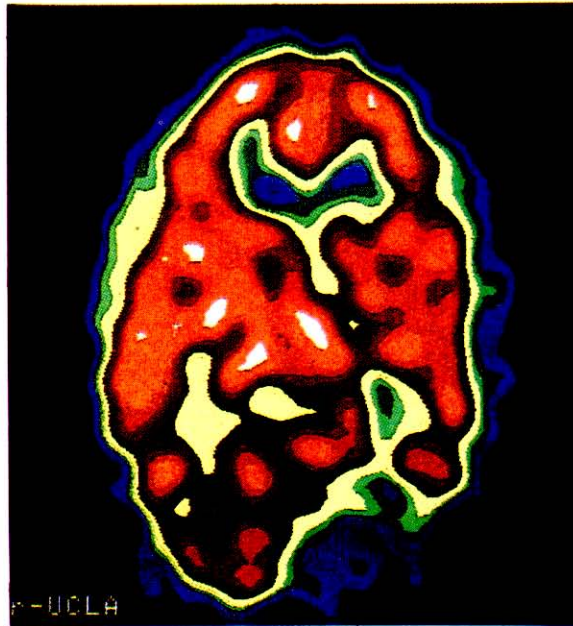


FIGURA 5. SPECT muestra 50 a 70% de reducción de perfusión cerebral en lóbulo occipital izquierdo en un paciente con alexia sin agrafia.

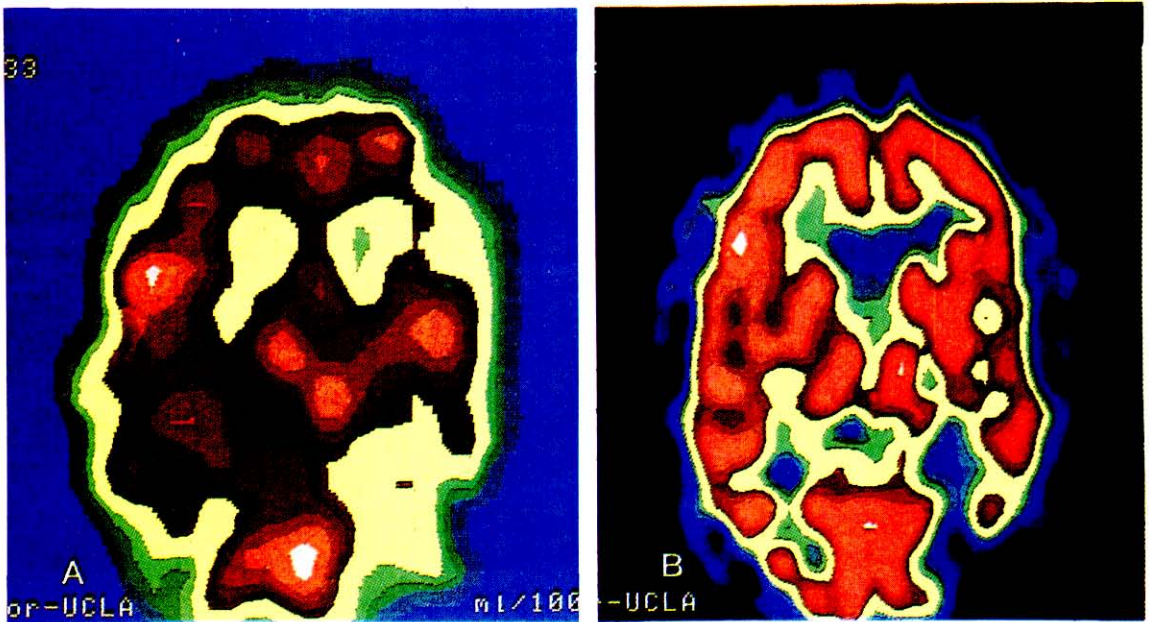


FIGURA 6. SPECTs con Xenon-133 y HMPAO de un paciente con demencia vascular. Se observa áreas de hipoperfusión en forma de cuña en lóbulos frontal y parietal posterior izquierdos, y en área frontal derecha.

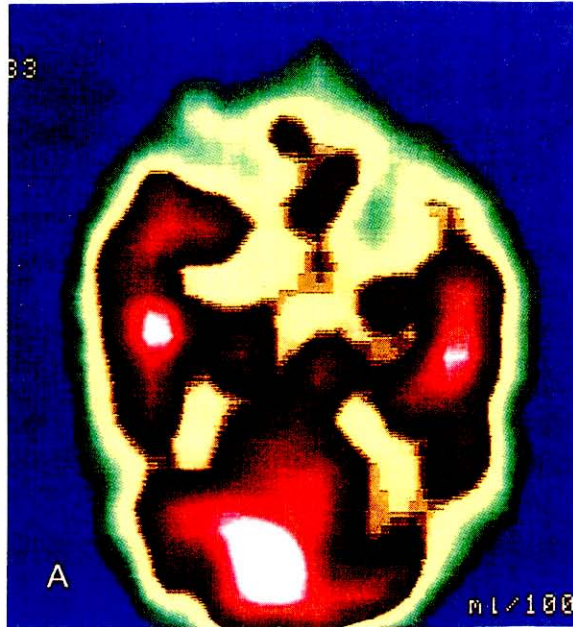


FIGURA 7. SPECT con Xenon-133 de una mujer de 52 años con degeneración progresiva de lóbulo frontal. Se aprecia reducción del flujo sanguíneo frontal.

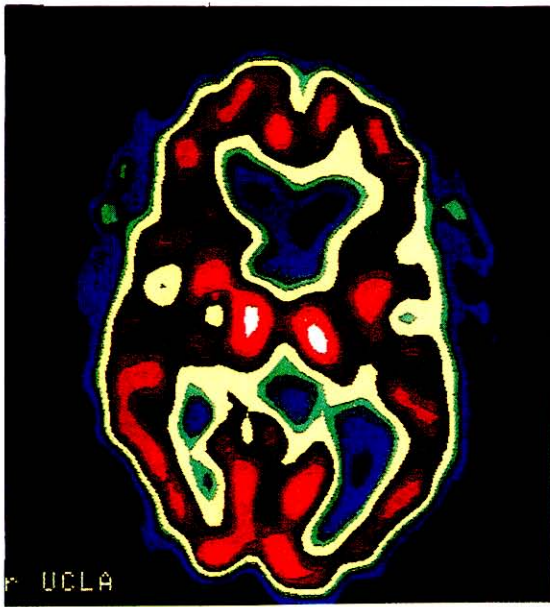


FIGURA 8. SPECT con HMPAO (Cereteq) de una mujer de 46 años con demencia y corea secundaria a enfermedad de Huntington, muestra marcada hipoperfusión de ambas regiones caudadas.

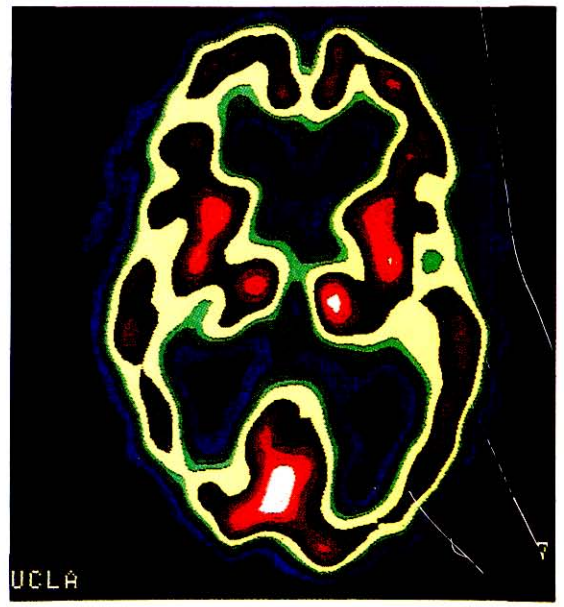


FIGURA 9. SPECT muestra hipoperfusión cortical y subcortical en un paciente con hidrocefalo a presión normal, [ver pág. 219].