

## Diagnóstico Diferencial de la Enfermedad de Alzheimer

Profesor Dr. Archibaldo Donoso S.

### INTRODUCCION

La carencia actual de marcadores biológicos de la enfermedad de Alzheimer (EA) en uso clínico hace que el diagnóstico de certeza sea sólo histológico. Si bien es cierto que el uso de criterios clínicos estrictos, acompañados de exámenes complementarios tales como la resonancia nuclear magnética (RNM) y el SPECT permite tener un alto porcentaje de comprobación necrópsica, también es cierto que en la práctica clínica muchas veces es difícil cumplir con ellos (1,2,3).

En base a nuestra experiencia, queremos referirnos a 4 problemas de diagnósticos de la EA: El envejecimiento normal, las pseudomencias, otras demencias degenerativas y la asociación a patología cerebrovascular.

En otra oportunidad nos hemos referido al diagnóstico diferencial con otras demencias (hidrocefalia a presión normal, alcoholismo, etc.). (3).

### ENVEJECIMIENTO NORMAL

En el envejecimiento normal existe una paulatina disminución de capacidades cognitivas y psicomotoras: Disminuyen la velocidad de reacción motora, la memoria episódica y semántica, etc. (4). Desde el punto de vista neuropatológico también hay cambios: Disminuye el tamaño del cerebro, se reduce el número de neuronas, aparecen placas seniles (5). En muchas oportunidades hemos controlado a un paciente de edad avanzada que consulta por síntomas ansiosos o depresivos, sin evidencias de deterioro intelectual significativo; pero al seguirlo durante algunos años hemos podido comprobar la insensible instalación de una demencia. Esta transición insidiosa nos hace pensar que no existe un límite preciso entre el envejecimiento normal y la EA, lo que resulta concordante con estudios neuropsicológicos realizados por otros autores (6, 7). El patólogo también debe recurrir a criterios cuantitativos para establecer el límite entre un cerebro senil y una EA (8)

Servicio de Neurología,  
Hospital Clínico José Joaquín Aguirre,  
Universidad de Chile.  
Santos Dumont 999, Santiago, Chile.

---

En la primera consulta de un adulto mayor con un cuadro ansioso o depresivo acompañado de fallas de la memoria debemos suspender el juicio; posteriormente debemos observar si el control de la ansiedad y la mejoría del ánimo se asocian o no a una recuperación de la memoria. Las pruebas de aprendizaje y de memoria semántica facilitan el diagnóstico. Considerando que es normal la disminución de capacidades cognitivas y que al envejecer debemos asumir un rol distinto al que se tiene durante la vida adulta, creemos que se puede plantear que hay sujetos en los cuales el diagnóstico de demencia es relativo: tienen un deterioro cognitivo moderado que les permite desempeñar muy bien un rol de abuelo jubilado, pero que los incapacita si pretenden mantener un rol ejecutivo.

Una consideración práctica es ver quien está interesado en la consulta, quien señala que existe una falla en la memoria. Si es el paciente, es muy probable que sea un sujeto con envejecimiento normal con ansiedad y/o depresión, que puede mejorar bastante con psicoterapia y psicofármacos. En cambio, si consulta la familia y el paciente está tranquilo, es probable que se trate de una demencia inicial. En todos los casos debemos evitar una conclusión precipitada; debemos darnos tiempo para sopesar las alternativas, confiando más en el juicio clínico que en exámenes complementarios.

### **PSEUDODEMENCIAS.**

Las pseudodemencias se han definido como un síndrome en el cual existe un defecto cognitivo marcado, que no puede atribuirse a una lesión cerebral estructural sino que a mecanismos psicodinámicos potencialmente reversibles (9,10). Los tipos más usuales son las pseudodemencias depresiva e histérica. En las personas de mayor edad la pseudodemencia depresiva puede confundirse con la EA. En el diagnóstico son inútiles los antecedentes de episodios depresivos previos, el humor o actitud del paciente, la tendencia a responder "no sé" en vez de cometer errores como hace el paciente con EA, la evolución relativamente breve (9). Sin embargo, debe reconocerse que la pseudo-demencia depresiva es más frecuente en sujetos que probablemente tienen cierto

grado de deterioro psicorgánico (11) y que un grupo de pacientes con EA se caracteriza por la coexistencia de depresión. Esto es atribuirle a un defecto en sistemas de neuronas catecolaminérgicas (12)

En el diagnóstico diferencial puede ayudar el test de la supresión de cortisol por dexametasona, pero incluso si éste es normal, en la duda podría estar indicado el tratamiento de prueba. Un problema muy especial es el que plantean las pseudo—pseudo demencias: sujetos que, probablemente por su personalidad, reaccionan en el inicio de una enfermedad orgánica cerebral con una actitud anormal que nos hace pensar en pseudodemencias, pero cuyo seguimiento demuestra la organicidad del cuadro (13).

### **OTRAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS**

En este capítulo queremos referirnos a las demencias frontales, la enfermedad por cuerpos de inclusión difusos de Lewi, el complejo esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia y el síndrome de afasia progresiva. Existen otras, tales como el corea de Huntington, la demencia de la parálisis supranuclear progresiva, la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (que es una entidad heterogénea), atrofas talámicas, etc., pero en esta oportunidad no las consideramos.

Durante muchos años se pensó que el prototipo de la demencia frontal era la enfermedad de Pick, pero series recientes muestran que la autopsia de pacientes con demencias frontales generalmente muestra una atrofia con gliosis subcortical y espongirosis sin las características propias del Pick (14). En estos pacientes destacan los trastornos de la impulsividad y las actitudes anormales sobre los defectos cognitivos, lo que puede plantear el diagnóstico diferencial con pseudodemencias. La existencia de un defecto de flujo sanguíneo cerebral frontal o fronto-temporal con el SPECT puede ayudar en el diagnóstico diferencial.

La enfermedad por cuerpos de inclusión de Lewi difusos se caracteriza por una demencia que evoluciona en pocos años, con un parkinsonismo precoz, que muchas veces se asocia a episodios psicóticos, con

---

alucinaciones visuales (15). En varias oportunidades hemos observado pacientes con estas características, pero no hemos contado con la comprobación patológica.

La asociación de ELA y demencia recuerda el complejo parkinsonismo-ELA-demencia, endémico en Guam, que se debería a una neurotoxina (16). Sin embargo, también puede presentarse como una patología hereditaria o esporádica sin una etiología precisa (17). En los últimos años hemos tenido la oportunidad de estudiar clínicamente 3 casos; los 3 eran de sexo femenino y en 2 de ellos la demencia era claramente de tipo frontal. Su evolución es de pocos años, más rápida que en la EA.

La afasia progresiva sin demencia corresponde a pacientes que sufren una atrofia progresiva de las áreas perisilvianas izquierdas, y se presenta como una progresiva pérdida del lenguaje con conservación de la memoria (no verbal) y la capacidad de juicio (18). Esta conservación, sin embargo, es transitoria, y al cabo de algunos años muchos de los pacientes presentan una demencia. Los casos con estudio patológico han mostrado en ocasiones una atrofia con gliosis inespecífica, otras veces una enfermedad de Pick, y en un caso una enfermedad de Jacob-Creutzfeldt.

### **ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR.**

Un paciente con EA puede sufrir un infarto o una hemorragia cerebral como sucede con cualquier persona de edad. Indudablemente esta nueva lesión puede contribuir al síndrome demencial. Estos pacientes serán incluidos en el grupo de "demencias mixtas" y para intentar establecer la importancia relativa de cada factor cada caso debe ser analizado por separado. Sin embargo, existen algunas patologías vasculares que plantean problemas especiales: la angiopatía congófica, los infartos lacunares y la leucoaraiosis.

La angiopatía congófica corresponde al depósito de amiloide en la pared de pequeños vasos leptomeníngeos y corticales en pacientes con EA (5). Esto puede expresarse en hemorragias (únicas o múltiples) y a

veces en infartos subcorticales que por supuesto agravan la condición del paciente. Es una patología que puede sospecharse pero difícil de comprobar si el paciente no es intervenido y se realiza un estudio histológico de la pared del hematoma.

Los infartos lacunares pueden asociarse a la EA; se ponen en evidencia mejor con la RNM que con la tomografía computada cerebral (TCC), y tenemos pacientes en los cuales la TCC era normal y la RNM mostró lesiones sugerentes de lagunas. Si el paciente tiene antecedentes de hipertensión arterial y otros factores de riesgo vascular y si su curso clínico es irregular, con agravaciones y signos focales propios de pequeños infartos, su puntaje en la escala de Hachinski será elevado. Esto nos hará cambiar el diagnóstico de EA por el de demencia multi-infarto (19). Sin embargo, hay casos en que el curso clínico es el propio de una EA y la RNM o la TCC muestran imágenes sugerentes de lagunas. En estos casos podríamos quedarnos con el diagnóstico clínico y desestimar las imágenes como un hallazgo, especialmente si son escasas.

La leucoaraiosis se evidencia en algunos pacientes con EA en la TCC como una zona de hipodensidad periventricular, especialmente en relación con los cuernos frontales y occipitales de los ventrículos laterales. Estudios anatómicos han mostrado hialinosis de pequeños vasos, desmielinización y signos sugerentes de isquemia; los pacientes han tenido antecedentes de hipertensión, síncope, arritmias y un mayor deterioro intelectual (20). Sin embargo, no todos los autores han corroborado esta relación, de tal modo que la hipótesis de un componente vascular especial en un porcentaje de los enfermos con EA no puede darse todavía como un hecho establecido.

### **CONCLUSION**

La EA es una afección heterogénea (12,21) y su diagnóstico clínico no es fácil, siendo muchas las posibilidades de error. En esta breve revisión hemos querido referirnos a algunas de estas posibilidades, y debemos concluir en que la evaluación clínica sistemática y el seguimiento cuidadoso de los pacientes

son indispensables para aumentar la posibilidad de un diagnóstico certero. Por ese motivo uno de los proyectos del Comité Científico de la Corporación Alzheimer Chile es crear un archivo de pacientes con criterios uniformes, que facilite un seguimiento.

El diagnóstico clínico debería ser corroborado, en la medida que sea posible, con un estudio neuropatológico. Como éste es difícil de obtener, es de especial importancia el desarrollo de marcadores biológicos que permitan corroborar el diagnóstico en vida (22). Este diagnóstico tendrá una creciente importancia en la medida que los estudios neurobiológicos nos proporcionen terapias más específicas y eficientes.

## RESUMEN

El diagnóstico diferencial de la EA es difícil. En primer lugar se señala que los límites con el envejecimiento normal son imprecisos, y que parecen constituir parte de un mismo proceso. El diagnóstico con las pseudodemencias, cuyo tratamiento y pronóstico es muy diferente, se facilita con la evaluación neuropsicológica sistemática. Existen otras demencias degenerativas que se confunden con la EA; en algunas de ellas el SPECT puede ser útil. Finalmente, existen pacientes con EA en los cuales se agrega un factor vascular.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mckhann G, Drachman D, Folstein M et al: *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Neurlogy* 34:939-44, 1984.
2. Joachim C, Morris J, Selkoe D: *Clinically diagnosed Alzheimer's disease: autopsy results in 150 cases. Ann Neurol* 24:50-6, 1988.
3. Donoso A: *Dificultades en el diagnóstico de las demencias. Red Med Chile* 117: 1419-24, 1989.
4. Craik FI: *Age differences in human memory. En: Handbook of the psychology of aging, JE Birren y KW Schaie eds. Van Nostrand Reinhold Co, New York, 1977. Pags 384-420.*
5. Tomlinson B y Corsellis J: *Aging and the dementias. En: Greenfield's Neuropathology, JH Adams, J Corsellis y L Duchon eds. E Arnold Publ, London, 4th ed 1984; 951-1025.*
6. Ferris S, Flicker C, Reissner B Crook T: *Age-associated memory impairment, benign forgetfulness and dementia. En: Diagnosis and treatment of senile dementia, M Berneger y B Reisberg eds, Sringer-Verlag Berlin Heidelberg 1989; 72-82.*
7. Brayne C y Calloway P: *Normal ageing, impaired cognitive function and senile dementia of the Alzheimer type: a continuum? The Lancet* 1988; i: 1265-7.
8. Blass J, Ko L y Wisniewski H: *Pathology of Alzheimer's disease. Psychiat Clin N Am* 14: 397-420, 1991.
9. Wells Ch: *Pseudodementia. Am J Psychiat* 136:895-900, 1979.
10. Seguel M: *Pseudodemencias. Cuad Neurol (UC)* 1989; 17:39-45.
11. Emery V y Oxman T: *Update on the dementia spectrum of depression. Am J Psychiat* 143: 305-17, 1992.

12. Zubenko G y Moosey J: *Major depression in primary dementia. Arch Neurol* 45: 1182-6, 1988.
13. Donoso A, Vitriol V, Fenieux CG y Quiroz M: *Pseudodemencia: experiencia en un servicio de neurología. Rev Psicol (U de Chile)* 3:9-17, 1992.
14. Neary D, Snowden J, Northen B y Gooding P: *Dementia of frontal lobe type. Neurol Neurosurg Psychiat* 51: 353-61, 1988.
15. Burckhardt C, Filley C, Kleinschmidt B et al: *Diffuse Lewy Body disease and progressive dementia. Neurology* 38:1520-8, 1988.
16. Spencer P: *Etiology of Alzheimer's disease: a Western Pacific view. Adv Neurol* 51:79-82, 1990.
17. Morita K, Kaiya H, Ikeda T y Namba M: *Presenile dementia combined with anyotrophy: a review of 34 japanese cases. Arch Geront Geriatr* 6:263-77, 1987.
18. Donoso A y Yulis J: *Afasia progresiva sin demencia: presentación de 2 casos. Rev Chil Neuro-Psiquiat* 28:57-61, 1990.
19. Hachinski V, Lassen N y Marshall J: *Multi-infarct dementia - a cause of mental deterioration in the elderly. Lance* 2:207-9, 1974.
20. Diaz F, Hachinski V, Merskey H et al: *Leuko-araiosis and cognitive impairment in Alzheimer's disease. En: Alzheimer's disease: basic mechanisms, diagnosis and therapeutic strategies. K Iqbal, M McLachlan, B Winblad y H Wisniewski eds. John Wiley & Sons, Chichester* 1991; 9-11.
21. Mayeux R, Stern Y y Spanton S: *Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: evidence of subgroups. Neurology* 35:453-61, 1985.
22. Inostrosa N, Alarcón R, Donoso A y cols: *La enfermedad de Alzheimer: Estudio preliminar de marcadores biológicos en plaquetas y linfocitos. Rev. Chil Neuro-Psiquiat (en prensa).*