

Demencia con esclerosis hipocampal. A propósito de un caso con historia familiar de demencia

Gutiérrez-Manjarrez Francisco Alejandro,^{*,**} Ruiz-Sandoval José Luis^{***}

* Ex-residente de Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

** Departamento de Neurología y Psiquiatría, Laboratorio de Neurofisiología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. *** Servicio de Neurología y Neurocirugía del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Revista Mexicana de Neurociencia

Enero-Febrero, 2011; 12(1): 55-59

INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome adquirido, de naturaleza orgánica, caracterizada por deterioro de la memoria y otras funciones mentales, asociada o no a síntomas psico-conductuales, en donde ha sido excluida cualquier alteración del estado de conciencia y que afecta al funcionamiento de la actividad social del individuo.¹

Se conocen diversas formas de clasificar a las demencias (Tabla 1), algunas de ellas consideradas poco útiles, como aquella que las aborda tomando en cuenta la edad de inicio como demencia senil y presenil, la cual perdió relevancia cuando empezó a reconocerse que la misma enfermedad podría tener distintos momentos de presentación; o la que nos habla del pro-

nóstico, que las califica como reversibles o irreversibles, la cual se modifica según se introducen terapéuticas específicas de la enfermedad.²

Actualmente se hace mayor referencia a la clasificación etiológica y a las características clínicas del síndrome demencial. La clasificación etiológica es la más empleada y reconocida y entre ellas podemos encontrar causas degenerativas, de origen vascular, postencefalopática, infecciosa, tóxica, o endocrino-metabólicas, entre otras. A su vez, clínicamente podemos referir una demencia como subcortical o cortical, según las áreas cerebrales donde se concentran los cambios patológicos, que se corresponden a los síntomas que se manifiestan de forma preferente, en donde puede llegar a existir cierto grado de solapamiento tanto clínica como anatomopatológicamente, dando lugar a demen-

RESUMEN

La demencia es un síndrome clínico adquirido, de naturaleza orgánica, caracterizada por deterioro de la memoria y otras funciones mentales, asociada o no a síntomas psico-conductuales, en donde ha sido excluida cualquier alteración del estado de conciencia y que afecta al funcionamiento de la actividad social del individuo. Se ha descrito la asociación de demencia clínicamente similar a la demencia frontotemporal (DFT) y la esclerosis hipocampal (EH), en donde hay pérdida neuronal severa y gliosis del sector CA1 del hipocampo y el subiculum. Es importante destacar que la EH ha sido identificada en otros casos de enfermedades degenerativas primarias, incluyendo la enfermedad de Alzheimer (EA), demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, demencia vascular, así como en pacientes con isquemia del lóbulo temporal medial bilateral, infartos cerebrales múltiples y leucoencefalopatía. Presentamos el caso de una mujer de 38 años de edad con deterioro cognoscitivo severo y antecedentes familiares de demencia, encontrando como único hallazgo imagenológico la presencia de esclerosis hipocampal, sin encontrar hasta el momento descripciones en la literatura de la asociación familiar con enfermedad demencial y esclerosis hipocampal. Se presenta además una breve revisión

Dementia syndrome and hippocampal sclerosis. A case report with a family history of dementia familial

ABSTRACT

Dementia is an acquired clinical syndrome, of an organic nature, characterized by impairment of memory and other mental functions, with or without psycho-behavioral symptoms, where he has been excluded from any altered state of consciousness that affects the functioning of the individual's social activity. Has been described the association of dementia clinically similar to frontotemporal dementia (FTD) and hippocampal sclerosis (HS), where there is severe neuronal loss and gliosis of CA1 of the hippocampus and subiculum. Importantly, the HS has been identified in other cases of primary degenerative diseases, including Alzheimer's disease (AD), dementia with Lewy bodies, frontotemporal dementia, vascular dementia, and ischemia in patients with bilateral medial temporal lobe, multiple brain infarcts and leukoencephalopathy. We present a 38-year-old woman with severe cognitive impairment and family history of dementia, on the brain image only found the presence of hippocampal sclerosis. We don't find in the literature descriptions the association of family with dementia and sclerosis hippocampal. We present

de la asociación de síndrome demencial y esclerosis hipocampal.

Palabras clave: Demencia, esclerosis hipocampal, síndrome demencial, deterioro cognoscitivo.

a brief review of the association of dementia syndrome and hippocampal sclerosis.

Key words: Dementia, hippocampal sclerosis, dementia syndrome, cognitive impairment.

Tabla 1
Clasificación de las demencias

1. Presenil, senil.
2. Reversible, irreversible.
3. Origen etiológico.
4. Cortical, subcortical o mixta

cia corticosubcortical o mixta. La demencia subcortical se caracteriza por lentitud de los procesos de pensamiento y de las respuestas motoras (bradifrenia), por la pérdida de iniciativa y espontaneidad, además de la pérdida de memoria que puede ser estimulada por claves y por alteraciones del humor. Las enfermedades que con mayor frecuencia dan lugar a demencia subcortical son la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Huntington (EnfH) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP).

Por otro lado, la demencia cortical se caracteriza por un deterioro de la memoria que afecta tanto al aprendizaje como a la evocación, orientación, alteración del lenguaje con afasia nominal y deterioro de la comprensión, en ausencia de disartria, apraxia o agnosia, siendo las regiones corticales más afectadas los lóbulos temporales, parietales y frontales, entrando como prototipo de estas enfermedades la enfermedad de Alzheimer (temporo-parietal), la enfermedad de Pick y la demencia frontotemporal (DFT).³

Es a partir de este último grupo de síndromes demenciales, que debido a sus similitudes clínicas encontradas en varios estudios retrospectivos, se considera a la esclerosis hipocampal (EH) como una posible extensión del grupo de las demencias frontotemporales, la cual se ha llegado a considerar como un síndrome clínico asociado con hallazgos neuropatológicos heterogéneos.⁴

Durante la última década del siglo XX llamó la atención a la comunidad médica internacional la asociación de demencia clínicamente similar a la DFT y EH, la pérdida neuronal severa y gliosis del sector CA1 de el hipocampo y el subiculum (esclerosis hipocampal).⁴ Es importante destacar que la EH ha sido identificada en otros casos de enfermedades degenerativas prima-

rias, incluyendo la EA, demencia con cuerpos de Lewy, DFT, demencia vascular, así como en pacientes con isquemia del lóbulo temporal medial bilateral, infartos cerebrales múltiples y leucoencefalopatía.⁵

Representativo de la demencia por esclerosis hipocampal "pura" es que no hay otros hallazgos anatomopatológicos que expliquen la demencia clínica, como suele suceder en otros síndromes demenciales.⁵

Hasta el momento no hay descripciones en la literatura de la asociación familiar con enfermedad demencial y esclerosis hipocampal.

En el presente artículo se da a conocer la asociación de un síndrome demencial con esclerosis hipocampal (DEH) identificada en imágenes de resonancia magnética nuclear (IRMN) en una mujer de 38 años de edad con antecedentes familiares de deterioro cognitivo de inicio temprano y se realiza además una revisión de la literatura médica pertinente.

CASO CLÍNICO

Mujer de 38 años de edad, residente de área rural, diestra, primaria terminada, con trastorno en la memoria anterógrada y bradipsiquia de ocho años de evolución, progresando hasta hace dos años, cuando se acentúa la sintomatología, mostrándose inatenta, desorientada y con cansancio extremo. Tratada 40 días previos por temblor generalizado, predominantemente de extremidades superiores, sin pérdida del estado de alerta o relajación de esfínteres con valproato de magnesio 400 mg por día, sin notar mejoría, por lo cual acude a nuestro hospital.

Abuela materna, madre, dos hermanos y una hermana con deterioro cognitivo progresivo, pérdida de memoria, lenguaje y trastornos en la marcha, sin ser diagnosticados por falta de recursos económicos (Figura 1). No fuma, no ingiere alcohol, su esposo siempre la ha referido como introvertida.

A la exploración neurológica se encontró a paciente cooperadora, desorientada en tiempo, con escala de Folstein de 19 puntos (cálculo, memoria); nervios craneales, fuerza y sensibilidad normales; reflejos de estiramiento muscular aumen-

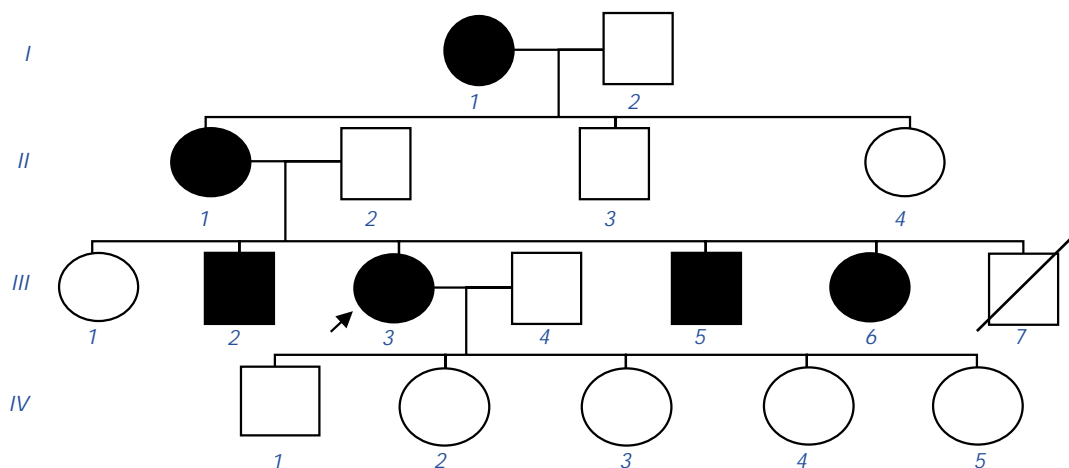


Figura 1. Genealogía de la paciente caso índice y familiares afectados.

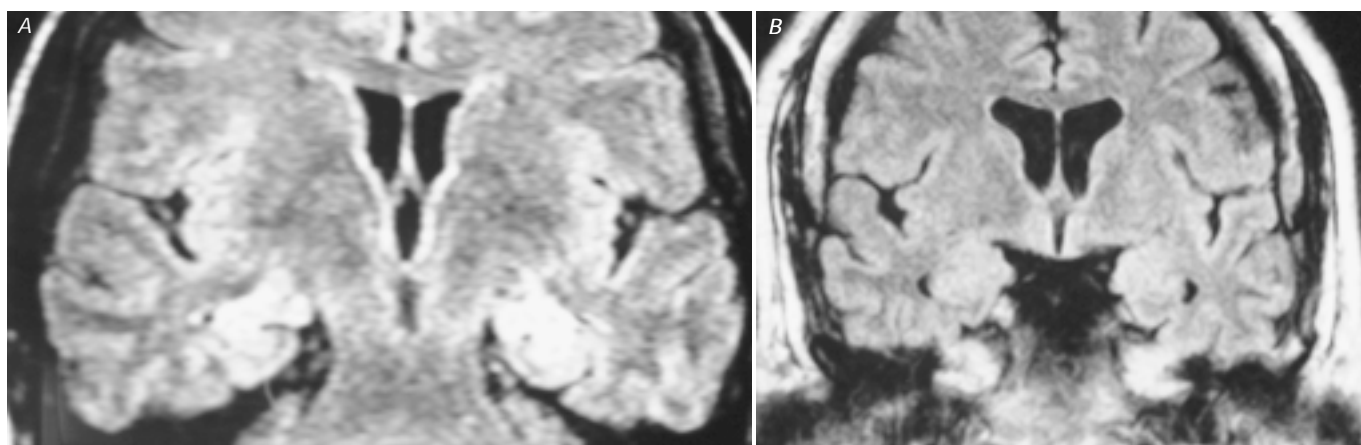


Figura 2. A. IRMN en FLAIR que muestra restricción de señal en la región mesial temporal bilateral (esclerosis mesial temporal). B. IRMN que muestra leve atrofia cortical generalizada, sin otra lesión estructural evidente.

tados; presión palmar bilateral con reflejo de búsqueda presentes; no disidiadococinecia o dismetría.

Se realizan laboratoriales que incluyen hematometría, química sanguínea, electrolitos, enzimas hepáticas, hormonas tiroideas, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, factor reumatoide, resultando todos ellos normales, así como las serologías para virus de la hepatitis B, C y de la inmunodeficiencia humana (VIH). Un registro electroencefalográfico mostró actividad theta-delta de predominio fronto-temporal. Las pruebas neuropsicológicas evidenciaron deterioro cognoscitivo severo. La IRMN de cráneo mostró datos sugestivos de esclerosis hipocampal bilateral sin ser evidente otra lesión estructural (Figura 2).

DISCUSIÓN

El caso que presentamos se trata de una paciente, la cual ha tenido un cuadro progresivo de alteración de las funciones mentales, primordialmente memoria, acompañado de afasia nominal, bradipsiquia, un comportamiento introvertido que dificulta su desenvolvimiento social, lo cual se evidencia por una escala de examen del estado mental anormal. La interpretación de esta escala lógicamente depende de la edad del paciente y del nivel de educación; pero aquellos con pérdida cognoscitiva en dos o más dominios, incluyendo la memoria llegan a tener un "minimal" menor a 24, lo cual refleja un estado de deterioro intelectual catalogado como síndrome demencial.⁶

La mayoría de los trabajos sobre el concepto de demencia se inician con la descripción que el neuropsiquiatra alemán Alois Alzheimer realizó del primer caso en el año de 1906. En la actualidad, la demencia se define como un síndrome adquirido, de naturaleza orgánica, caracterizada por deterioro de la memoria y otras funciones mentales, asociada o no a síntomas psico-conductuales, en donde ha sido excluida cualquier alteración del estado de conciencia y que afecta al funcionamiento de la actividad social del individuo.¹ En esta definición existen varios puntos que vale la pena resaltar; en primer lugar se trata de un síndrome adquirido, es decir, se supone un declive a partir de un nivel de funcionamiento superior, lo que permite diferenciarlo del retraso mental. En segundo lugar, se indica su naturaleza orgánica, lo cual permite hacer hincapié en el tipo de procedimiento diagnóstico a emplear en diversos tipos de síndromes demenciales, siendo diferente a otras enfermedades psiquiátricas. En tercer lugar, el deterioro cognitivo afecta a la memoria y a otras funciones mentales, por lo cual un deterioro exclusivo de la memoria como sucede en algunos casos como el síndrome de Korsakoff, no constituye un síndrome demencial; sin embargo, en ocasiones se presentan síndromes demenciales con inicio de deterioro en la memoria y posteriormente se desarrolla un síndrome completo.³

En el electroencefalograma de nuestra paciente en estado de vigilia llama la atención un patrón de actividad lento en el rango theta-delta con predominante focalización en las regiones fronto-temporales. A su vez, relevante hallazgo imagenológico es la presencia de aumento en la intensidad de señal localizada en las regiones correspondientes a los hipocampos de forma bilateral, lo cual se describe como sugestivo de esclerosis hipocampal.^{7,8}

Varios estudios han sugerido que en la DEH existe pérdida neuronal y gliosis severa en la región CA1 y el subiculum del hipocampo y que puede corresponder a una causa de demencias de tipo no Alzheimer.⁵ La prevalencia de la DEH en los individuos con demencia premortem es variable. Una revisión retrospectiva de 746 autopsias de individuos con demencia realizada en bancos de cerebro en Inglaterra, encontró DEH pura en cuatro (0.53%) de los casos.⁴ Otro estudio similar, en donde se revisaron 1,771 casos archivados de pacientes con demencia, se encontró DEH en siete (0.4%).⁵ Una revisión más reciente de autopsias hecha en población abierta de pacientes con demencia, encontró a la DEH en 2%.⁹ Otro trabajo de autopsias en un hospital universitario descubrió que la DEH

estuvo presente en 8% de las autopsias de los pacientes en una población mayor a 80 años de edad con el antecedente de síndrome demencial.¹⁰

Esta variación de la prevalencia encontrada posiblemente sea explicada por las diferentes poblaciones estudiadas y los criterios de inclusión en los distintos análisis. Llama la atención al hacer el análisis de estos datos epidemiológicos que la DEH tenga una relación directamente proporcional a la edad, hallándose más frecuentemente en series de autopsias de población longeva, prevaleciendo hasta en un 26% de los pacientes como hallazgo único o concomitante al cuadro de demencia de diversas causas.¹⁰ Sin embargo, no hay que olvidar que la DEH "pura" ha sido reportada también en demenciados más jóvenes.¹¹

La etiología de la DEH es desconocida, pero se ha sugerido en algunos reportes la asociación a hipoxia antemortem o hipotensión, no obstante, reportes recientes de series de casos no han encontrado un incremento en la frecuencia de enfermedad cardiovascular.⁸ En la serie publicada por Leverenz *et al.*, el antecedente de enfermedad vascular cerebral y la presencia de cambios en la sustancia blanca en estudios de neuroimagen estuvieron estadísticamente incrementados en el grupo de pacientes con esclerosis hipocampal, aunque al momento del análisis anatomopatológico no se evidenció que el antecedente de enfermedad vascular cerebral previo fuera predominante en los casos de DEH; por ello, en éste y otros estudios no se encontró que la historia de enfermedad cardiovascular, pulmonar, u otros factores de riesgo vasculares, tales como diabetes mellitus o tabaquismo fueran un factor de riesgo para DEH.⁹ Por lo anterior, la asociación entre enfermedad vascular y DEH permanece incierta.

Este mismo autor asoció la epilepsia como factor de riesgo para DEH en individuos con crisis recurrentes. Es posible que el daño de los aminoácidos excitotóxicos tengan un peso etiológico en la DEH dada la vulnerabilidad del hipocampo a la excitotoxicidad y la conocida asociación de epilepsia con esclerosis temporal mesial, lesión similar a la encontrada en la DEH.⁹ Aunque la epilepsia con esclerosis hipocampal clínicamente no se presenta como un estado progresivo de DEH-like, la característica patológica puede tener un significado similar; sin embargo, no existe evidencia de un incremento en la frecuencia de epilepsia en el grupo de pacientes con DEH.⁹

La manifestación clínica primordial de la DEH es la de un síndrome demencial similar a la demencia fronto-temporal más que a la enfermedad de Alzheimer, así como a un comportamiento social inapropiado e inicio

más temprano de hiperoralidad y apatía al medio, a diferencia de los síntomas cognitivos como desorientación, discalculia, apraxia y agnosia que son más prevalentes en la EA.¹² Estas manifestaciones y las encontradas en el presente caso se explican por los componentes del sistema de memoria del lóbulo temporal, el hipocampo y la corteza adyacente, incluyendo las regiones entorrinal y parahipocampal. Ésta incluye una vía circular de neuronas de la corteza entorrinal al giro dentado, neuronas CA3 y CA1 del hipocampo al subiculum. Esta vía es rápida, con capacidad limitada y realiza una función crucial al momento de llevar a cabo y establecerse la memoria declarativa y asociaciones semánticas.

A su vez, la región CA1 del hipocampo proyecta fibras hacia la corteza orbitofrontal medial, originando una alteración en la regulación del comportamiento social, cambios en la personalidad y cambios en las funciones neurovegetativas tales como el comer y dormir. Es por ello que la rápida devastación de las neuronas CA1 en la DEH puede alterar la función de la corteza orbitofrontal y llevar a síntomas de alteración del comportamiento.⁴

Representativo de la demencia por DEH es que no hay otros hallazgos anatomopatológicos que expliquen la demencia clínica como sucede en otros síndromes demenciales. Estos hallazgos pueden ser localizados principalmente a nivel subcortical en los núcleos amigdalinos, corteza entorrinal, tálamos, núcleo basal de Mernert, sustancia nigra, locus ceruleus, neocorteza y a nivel cortical en los hemisferios cerebrales.⁹

En 1994 se reportó la localización genética de una demencia frontal en el cromosoma 17. Uno de los genes ligado a la región de la enfermedad apuntaba a la proteína tau. De la familia estudiada, el cuadro clínico era muy variado, con manifestaciones psiquiátricas, parkinsonianas y amiotróficas.^{13,14} Cabe señalar que no todos los casos de demencia fronto-temporal se asocian a mutaciones del gen tau, ya que estas alteraciones también se pueden encontrar en otras patologías, entre ellas la enfermedad de Alzheimer.⁶ Otros síndromes demenciales ligados al cromosoma 17 incluyen la esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, enfermedad por cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, afasia progresiva, gliosis subcortical progresiva y parálisis supranuclear.¹⁵⁻¹⁸

En nuestro caso, el antecedente de varios miembros de la familia con síndrome demencial, sugiere una posible asociación hereditaria. Más aún, si se toma en cuenta que formas familiares de demencia

frontotemporal de inicio temprano y rápida evolución han sido descritas en la literatura médica ligados a alteraciones cromosómicas con patrón de herencia autonómica dominante. Lo anterior nos hace pensar en la posible asociación familiar de la DEH como una extensión de las demencias frontotemporales y características genéticas heredadas que motiven futuras investigaciones al respecto.

REFERENCIAS

1. Martín M. Consenso Español de Demencias. Sociedad Española de Psicogeriatría. Exter 2005.
2. Burns A, Hope T. Clinical aspect of the dementia of old age. Oxford: Oxford University Press; 1997, p. 456-93.
3. Martín M. La enfermedad de Alzheimer: un trastorno neuropsiquiátrico. Ars Medica 2004.
4. Blass DM, Hatanpaa KJ, Brandt J, Rao V, et al. Dementia in hippocampal sclerosis resembles frontotemporal dementia more than Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 492-7.
5. Ala TA, Beh GO, Frey WH. Pure hippocampal sclerosis. A rare cause of dementia mimicking Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 54: 843-8.
6. Kawas CH. Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1056-63.
7. Jack CR Jr; Dickson DW; Parisi JE; Xu YC, et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology* 2002; 58: 750-7.
8. Corey-Bloom J, Sabbagh MN, Bondi MW, et al. Hippocampal sclerosis contributes to dementia in the elderly. *Neurology* 1997; 48: 154-60.
9. Leverenz JB, Agustin CM, Tsuang D, Peskind ER, et al. Clinical and neuropathological characteristics of hippocampal sclerosis. *Arch Neurol* 2002; 59: 1099-06.
10. Dickson DW, Davies P, Bevona C, et al. Hippocampal sclerosis: a common pathological feature of dementia in very old (> 80) humans. *Acta Neuropathol* 1994; 88: 212-21.
11. Jellinger K. Pure hippocampal sclerosis: A rare cause of dementia mimicking Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 55: 735-42.
12. Hatanpaa KJ, Blass DM, Pletnikova O, Crain BJ, et al. Most cases of dementia with hippocampal sclerosis may represent frontotemporal dementia. *Neurology* 2004; 63: 538-42.
13. Chow T, Miller BL, Hayashi VN, Geschwind DH. Inheritance of frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 1999; 56: 817-22.
14. Frisoni GB, Laakso MP, Beltramello A, Geroldi C, et al. Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 91-100.
15. Basun H, Almkvist O, Axelman K, Brun A, et al. Clinical characteristics of a chromosome 17-linked rapidly progressive familial frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 1997; 54: 539-44.
16. Lippa CF, Dickson DW. Hippocampal sclerosis dementia. Expanding the phenotypes of frontotemporal dementias?. *Neurology* 2004; 63: 414-15.
17. Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, Talbot PR, et al. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 184-8.
18. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56: 1143-53.

Correspondencia: Dr. Francisco Alejandro Gutiérrez Manjarrez.
Departamento de Neurología y Psiquiatría.

Laboratorio de Neurofisiología Clínica.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
Vasco de Quiroga No. 15 Col. Sección XVI
C.P. 14000, México, D.F.
Tel.: 01 (55) 5487-0900. Ext.: 2522 y 2523
Correo electrónico: frale78@hotmail.com