



## Causas de demencia en material de autopsia en Cuba. Estudio de 28 casos.

David Cubero Rego \*, Reynaldo Alvarez Santana \*, Clara Melendi Delgado \*, Milene Cabrera Mehn \*, Osiris Cubero Menendez \*\*

\* Hospital Hermanos Ameijeiras CUBA

\*\* Hospital Willian Soler CUBA

### Resumen

#### Introducción.

La demencia constituye la cuarta causa básica de muerte en países occidentales desarrollados. Los estudios neuropatológicos de las demencias son escasos en el tercer mundo, donde se espera que para el 2025 se localicen las dos terceras partes de los dementes mundiales.

#### Objetivos.

Describir una serie de 28 pacientes concluidos anatomopatológicamente como demencia, valorar la utilidad de la evaluación retrospectiva del estado cognitivo del fallecido con la aplicación del Test del informador de Jorm en su versión abreviada. Evaluar la correlación clínico – patológica.

#### Material y Método.

Se realiza un estudio anatomopatológico del encéfalo de los pacientes fallecidos con diagnóstico clínico de demencia o con más de 80 años de edad en el Hospital Clínico- Quirúrgico Hermanos Ameijeiras en el período 2001 – primer semestre del 2004. En todos los casos con diagnóstico clínico de demencia se realizó un muestreo del encéfalo según las áreas recomendadas por el CERAD en los casos con más de 80 años y sin diagnóstico clínico de demencia se muestrearon las áreas recomendadas por Braak para definir los estadios descritos por este. En estos últimos cuando la patología neurofibrilar sobrepasó el estadio 4 de Braak se le aplicó a la familia (conviviente) del fallecido el Test del Informador de Jorm (IQCODE) en su versión abreviada.

A todos los casos se le realizó la técnica de plata metenamina acelerada con el horno de microondas además de la técnica de hematoxilina / eosina, rojo congo, proteína gliofibrilar ácida (GFAP), neurofilamentos fosforilados y CD-68.

#### Resultados.

Se encontraron 28 casos concluidos como demencia. 57.1% correspondientes al sexo femenino y 42.9% al sexo masculino. La edad osciló entre 69 y 107 años. La causa más frecuente de demencia fue la Enfermedad de Alzheimer con 53.5% seguida por la demencia vascular 21.4% y la esclerosis del hipocampo 10.7% un caso se correspondió con una demencia con cuerpos de Lewy 3.1% y en 3 casos la etiología fue tumoral/infecciosa 10.8%. En seis pacientes se aplicó el Test del informador con una correlación clínico-patológica del 100%.

#### Conclusiones.

La causa más frecuente de demencia en nuestra casuística lo constituye la enfermedad de Alzheimer, seguido de la demencia vascular y la esclerosis del hipocampo. La valoración retrospectiva del estado cognitivo del fallecido mediante el IQCODE constituye una herramienta útil aunque debemos incrementar nuestra experiencia. Solo se realizó un diagnóstico clínico preciso del tipo de demencia en el 50 % de los casos.

### Introduccion

El envejecimiento poblacional es un fenómeno reconocido a escala mundial en los países desarrollados. En Austria cerca de un 20 % de la población tiene 60 años o más, lo que se puede incrementar al 33 % para el año 2025. En los Estados Unidos de Norteamérica para el año 2025 el número de individuos entre 60 y 80 años se incrementará en un 50 %, aquellos entre 80 y 90 años en un 100 % y los de más de 90 años en un 200 % <sup>(1)</sup>, con un 20 % de la población por encima de los 65 años para esa fecha <sup>(2)</sup>. Cuba a pesar de pertenecer al tercer mundo, no está exento de este fenómeno, con cifras medias de población en el año 2000 por encima de 65 años de un 9,96 % con una esperanza de vida a los 70 años de 13,29 años <sup>(3)</sup>. La demencia es un problema de salud que se torna más frecuente al aumentar la edad, con una prevalencia en el grupo de mayores de 85 años de cerca de un 50 % <sup>(4)</sup>. Esta enfermedad reduce la calidad y duración de la vida de los pacientes, y crea una sobrecarga para los familiares y las economías nacionales.

La demencia se define como un síndrome caracterizado por la pérdida de capacidades en múltiples dominios de la esfera cognoscitiva en una persona alerta, que se pone de manifiesto por pérdida de la memoria y uno o más disturbios cognitivos (agnosia, apraxia, etc) que interfieren con la vida social, ocupacional o la vida diaria del paciente <sup>(5)</sup>. Se han descrito más de 60 causas para este síndrome que se torna más frecuente en la tercera edad <sup>(6)</sup>. El diagnóstico de certeza de una demencia se basa en el estudio histopatológico de una biopsia o autopsia, siendo correcto el diagnóstico clínico de la Enfermedad de Alzheimer, la causa más frecuente, entre un 80 % y un 90 % de los casos <sup>(7)</sup>. La inmensa mayoría de las series con estudio necrópsico han sido realizadas en países desarrollados donde se reporta que el 65% de los casos se corresponden con la Enfermedad de Alzheimer, la Demencia con cuerpos de Lewy (DCL), según las distintas series constituye entre un 5 y un 36%, la demencia vascular entre un 4,5 y un 39% siendo la causa más común de demencia en series del Japón, Rusia o Venezuela (8, 9, 10). En nuestro país como en la inmensa mayoría de los países del tercer mundo los estudios anatomopatológicos de las demencias son escasos y de casuística reducida, a pesar de que los estimados plantean que para el 2025 las 2/3 partes de los dementes mundiales estarán localizados en estas regiones (11). En el presente trabajo se presenta una serie de 28 pacientes dementes con estudio neuropatológico.

## Material y Métodos

Se revisan los archivos de autopsia del Hospital Clínico – Quirúrgico Hermanos Ameijeiras en el período 2001 – primer semestre del 2004 valorando todos los casos con diagnóstico anatomopatológico de demencia. A todos los casos se les realizó una autopsia completa previo consentimiento informado de los familiares del fallecido. Los encéfalos se fijaron durante 2 semanas en formol al 15 %, posteriormente se pesaron y cortaron. En todos los casos con diagnóstico clínico de demencia se muestreo el encéfalo según las áreas recomendadas por el CERAD <sup>(12)</sup> en los casos con más de 80 años y sin diagnóstico clínico de demencia se muestrearon las áreas recomendadas por Braak para definir los estadios descritos por este <sup>(13)</sup>. En estos últimos cuando la patología neurofibrilar sobrepasó el estadio 4 de Braak se le aplicó a la familia (conviviente) del fallecido el Test del Informador de Jorm (IQCODE) en su versión abreviada <sup>(14)</sup> utilizando la cifra de 3.44 como punto de corte para valorar el deterioro cognitivo.

A todos los casos se le realizó la técnica de plata metenamina acelerada con el horno de microondas <sup>(15)</sup> además de la técnica de hematoxilina / eosina, rojo congo, proteína gliofibrilar ácida (GFAP), neurofilamentos fosforilados y CD-68.

La demencia se clasificó según una clasificación etiológica <sup>(16)</sup> y los criterios utilizados para definir la enfermedad de Alzheimer fueron los de NIA-Reagan <sup>(17)</sup>. La demencia con cuerpos de Lewy se clasificó según los criterios de Newcastle <sup>(18)</sup>. En todos los casos se evaluó la patología neurofibrilar y el depósito de material amiloide según los estadios de Braak <sup>(13)</sup>.

## Resultados

Se estudiaron un total de 129 encéfalos, en 22 existía el diagnóstico clínico de demencia. En 28 casos se realizó el diagnóstico anatomopatológico de demencia (Tabla 1). El 57.1% (16) correspondientes al sexo femenino y 42.9% (12) al sexo masculino. La edad osciló entre 69 y 107 años con una media de 85.1 años. La causa más frecuente de demencia fue la Enfermedad de Alzheimer con 53.5% (15) seguida por la demencia vascular 21.4% (6) y la esclerosis del hipocampo 10.7% (3) un caso se correspondió con una demencia con cuerpos de Lewy 3.1% y en 3 casos la etiología fue tumoral/infecciosa 10.8% correspondiendo a metástasis miliares de un adenocarcinoma de pulmón, una Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y una infiltración del SNC por una leucemia linfocítica crónica asociada a una criptococosis cerebral. En seis pacientes se aplicó el Test del informador con una correlación clínico-patológica del 100%.

Demencia tipo	No	%
· Enfermedad de Alzheimer	15	53.5
· Demencia vascular	6	21.4
· Esclerosis del Hipocampo	3	10.7
· Demencia con cuerpos de Lewy	1	3.6

· Demencia tumoral/infecciosa	1	3.6
· Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob	1	3.6
· Demencia por metástasis	1	3.6
· <b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100</b>

Tabla 1: Causas de demencia en material de autopsia.

## Discusión

Estudios poblacionales plantean que el 47% de los ancianos mayores de 85 años padecen algún tipo de demencia, si se acepta que las alteraciones neuropatológicas preceden las manifestaciones clínicas debimos haber encontrado un número mayor de casos, de los 120 casos mayores de 80 años solo se detectó la demencia en 18 para un 15% muy inferior a lo reportado, valoramos esto se debe al subregistro clínico y a la concurrencia de lesiones en la novena década de la vida, lesiones que de manera aislada no justifican el diagnóstico morfológico con los criterios actualmente aceptados.

Conocer la frecuencia relativa en series de autopsias de los tipos más frecuentes de demencia es de gran utilidad, ya que los estudios de epidemiología clínica no pueden ofrecer un estimado exacto de las distintas causas de demencia porque muchos desordenes ocurren de manera concomitante y la exactitud de los criterios clínicos para muchas demencias especialmente en el contexto de estudios epidemiológicos es variable<sup>(8)</sup>.

La demencia constituye la cuarta causa básica de muerte superada por las enfermedades cardio - cerebro-vasculares y el cáncer. En nuestro medio como en otros lugares<sup>(19)</sup> el diagnóstico clínico de la demencia solo se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad cuando el diagnóstico es evidente, sin que se reconozcan los estadios precoces o el deterioro cognitivo mínimo, fase intermedia entre la normalidad y la demencia.

La distribución según las causas en nuestros casos es similar a lo reportado en otras series de países occidentales<sup>(8, 9)</sup>. Llama la atención el gran número relativo de esclerosis del hipocampo (EH) encontradas (figura 1) lo cual esta en relación con la avanzada edad de gran número de los casos estudiados. El hallazgo de un número elevado de casos de esclerosis del hipocampo es similar a lo encontrado por Crystal y Col. quienes reportan que en pacientes mayores de 80 años la EH, la demencia multifarcto y la leucoencefalopatía pueden constituir el 50 % de los casos<sup>(20)</sup>.

En otra serie de un país de la cuenca del Caribe, Venezuela, la primera causa de demencia es la de naturaleza vascular<sup>(10)</sup> similar a series del Japón o China, sin que se reporte la demencia con cuerpos de Lewy, esta diferencia con otras series de países occidentales ha sido explicada por factores geográficos, pensamos que factores de tipo racial pueden estar relacionados, pues se ha planteado que los pobladores indígenas de la América provinieron del Asia y cruzaron por el estrecho de Bering (Hipótesis de Greenberg)<sup>(21)</sup>, lo cual podría explicar esta diferencia ya que en nuestro país la población aborigen fue exterminada poco tiempo después de la conquista a diferencia de otros países latinoamericanos donde los indios están presentes en la composición étnica actual.

Otros investigadores se han auxiliado de entrevistas retrospectivas a convivientes del sujeto autopsiado para valorar el estado cognitivo del mismo<sup>(22)</sup>, con una sensibilidad y especificidad de un 100 %<sup>(23)</sup> para el diagnóstico de demencia. Aunque nuestra casuística es escasa (6 casos), en un 100 % de los casos con alteraciones neuropatológicas sugestivas de EA en los cuales no se recogieron elementos de deterioro cognitivo en la historia clínica este se corroboró con la aplicación retrospectiva de la encuesta a los convivientes. Con la aplicación de la encuesta retrospectiva se pueden buscar otros elementos de interés no recogidos en la historia clínica como antecedentes familiares, hábitos tóxicos, etc. de utilidad a la hora de interpretar los hallazgos neuropatológicos. El IQCODE es particularmente útil para individuos incapaces de hacer test cognitivos directos por enfermedad aguda, falta de cooperación o muerte, además de no estar afectado su resultado por el nivel de escolaridad o la habilidad premorbida en el test del sujeto estudiado por estar basado en la observación del desempeño cotidiano en actividades de la vida diaria por lo que se recomienda en poblaciones con bajo nivel educacional<sup>(24)</sup>.

La utilización de la técnica de plata metenamina acelerada con el horno de microondas resultó factible al evidenciar los distintos tipos de placa, ovillos neurofibrilares y depósito de material amiloide vascular (figura 2, 3). Para la detección de los cuerpos de Lewy solo hicimos uso de la técnica de hematoxilina / eosina (figura 4, 5), con la aplicación de la inmunohistoquímica habríamos evidenciado un número mayor de estos que pueden coexistir en un 56,8 % de los casos de EA<sup>(25)</sup>. En el caso de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (figura 6, 7) la correlación clínico-patológica fue de un 100% al existir la forma clásica de demencia de evolución subaguda, mioclonias y un electroencefalograma típico. De gran interés resultaron los casos de demencia tumoral / infecciosa, uno se correspondió a un adenocarcinoma de pulmón con una diseminación metastásica miliar extensa por toda la corteza cerebral (Figura 8, 9), el otro caso se correspondió a una leucemia linfóide crónica con infiltración del SNC y una criptococosis cerebral asociada (Figura 10,11), se ha planteado que la etiología tumoral es responsable del 8,6% de los casos de demencia que se presentan en pacientes menores de 70 años<sup>(26)</sup>, no siendo así en series de pacientes de la novena década como la nuestra donde priman las causas degenerativas y vasculares.

De los 22 casos con diagnóstico clínico de demencia en un 50% se realizó el diagnóstico etiológico preciso. No se realizó el diagnóstico clínico de la demencia con cuerpos de Lewy ni de la esclerosis del hipocampo siendo interpretados estos como enfermedad de Alzheimer. La similitud clínica de la EH con la EA es reconocida por otros autores en relación con la afectación intensa en ambas enfermedades de las estructuras mesiales del lóbulo temporal.

Nuestro trabajo presenta ciertos sesgos como son la procedencia de los casos de un hospital clínico – quirúrgico general donde la comorbilidad de los paciente es alta y la causa del ingreso en muchos casos es distinta de su enfermedad básica (demencia) lo que

explica que el estudio clínico de la demencia no sea profundo y aparezcan en una serie de casos breve un número relativamente alto de enfermedades como el Creutzfeldt – Jacob o causas tumorales infecciosas de demencia infrecuentes en estudios donde la población a estudiar proviene de la comunidad o de clínicas de desordenes de la memoria <sup>(8)</sup>.

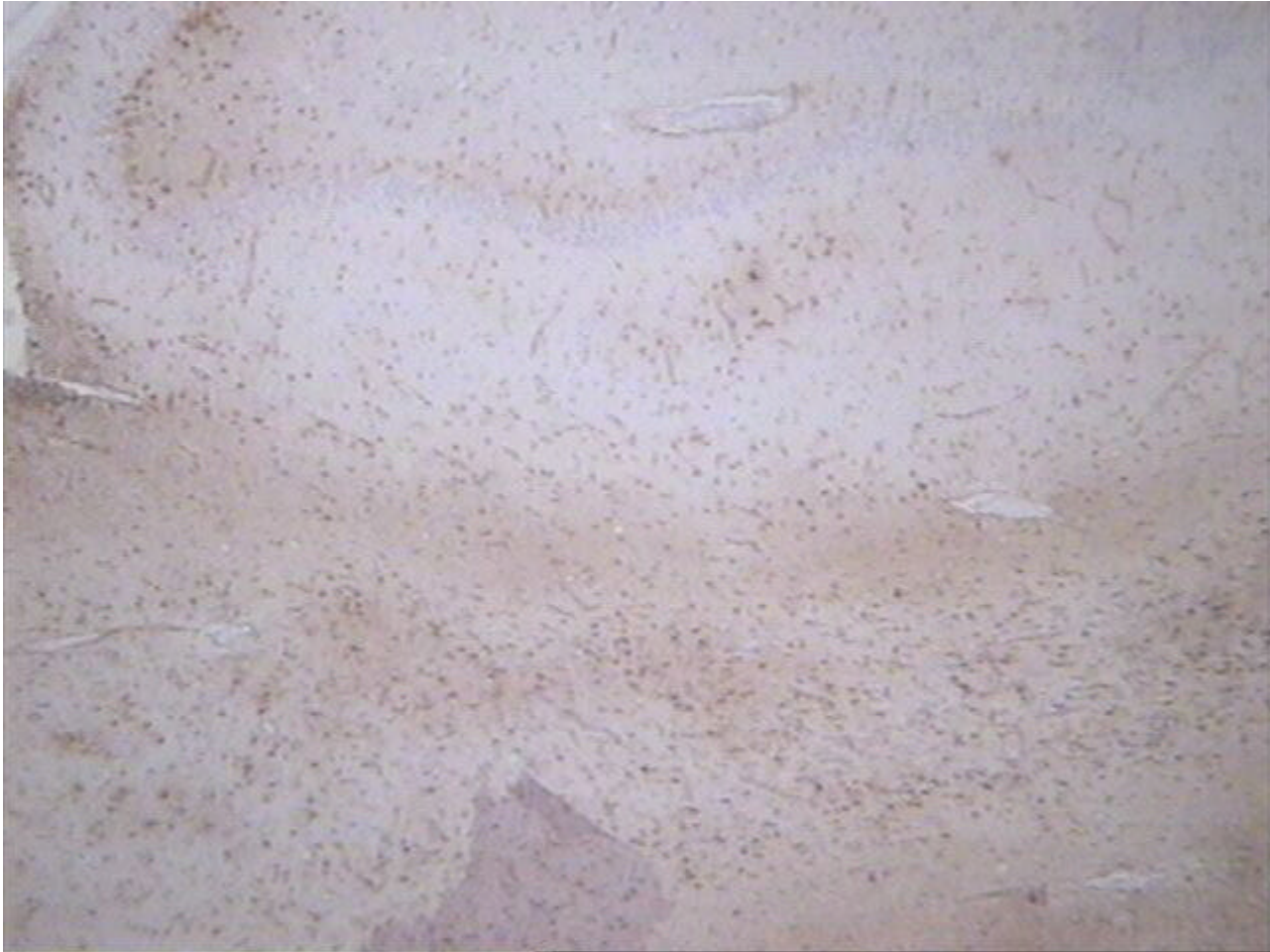


Figura 1: Esclerosis del Hipocampo. Gliosis y pérdida de neuronas en el sector CA 1 del hipocampo. IHQ, PGFA 5X.

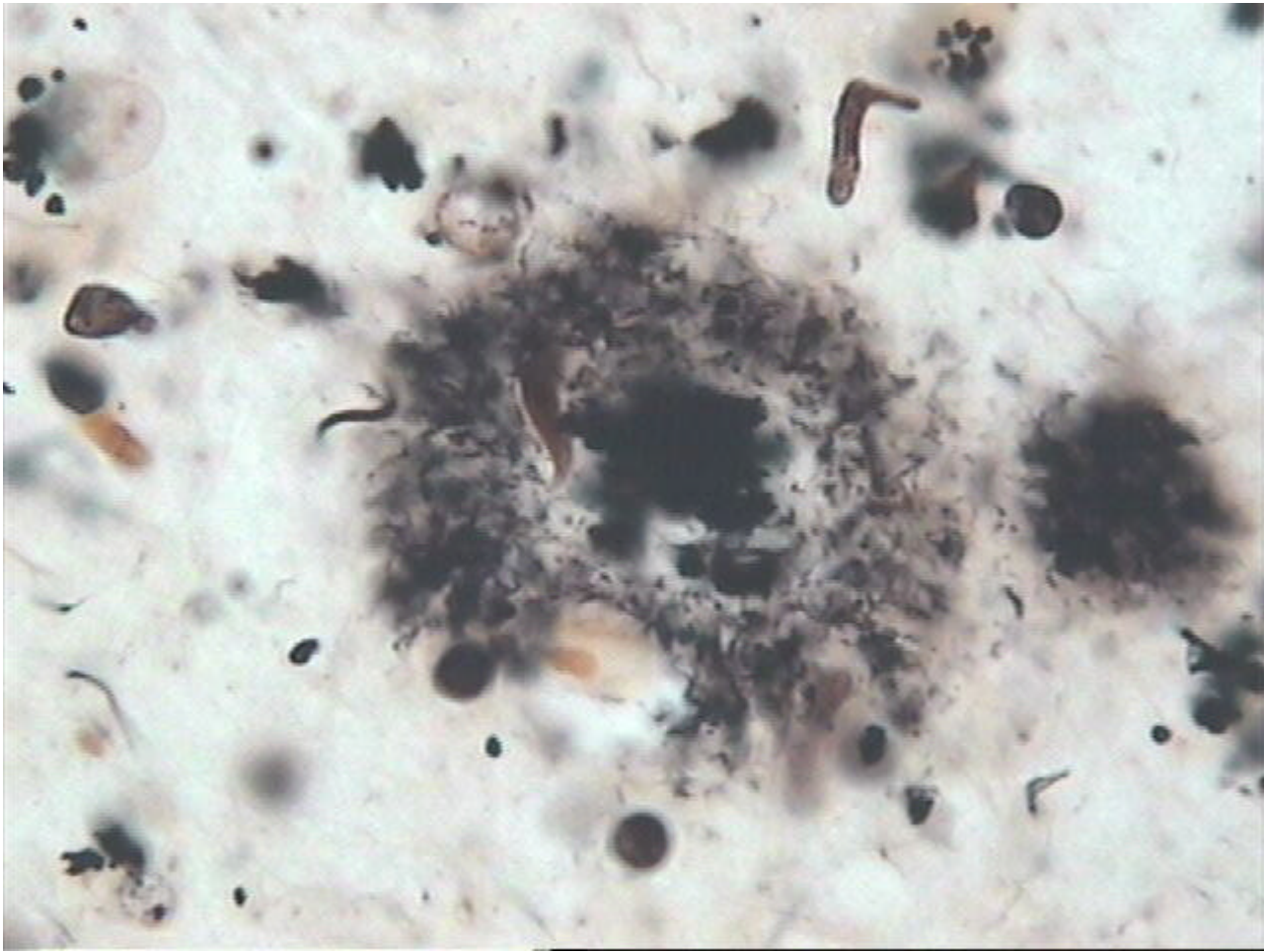


Figura 2: Placa neurítica con centro amiloide y neurítas distróficas periféricas. Plata metenamina acelerada con MW. x 100.



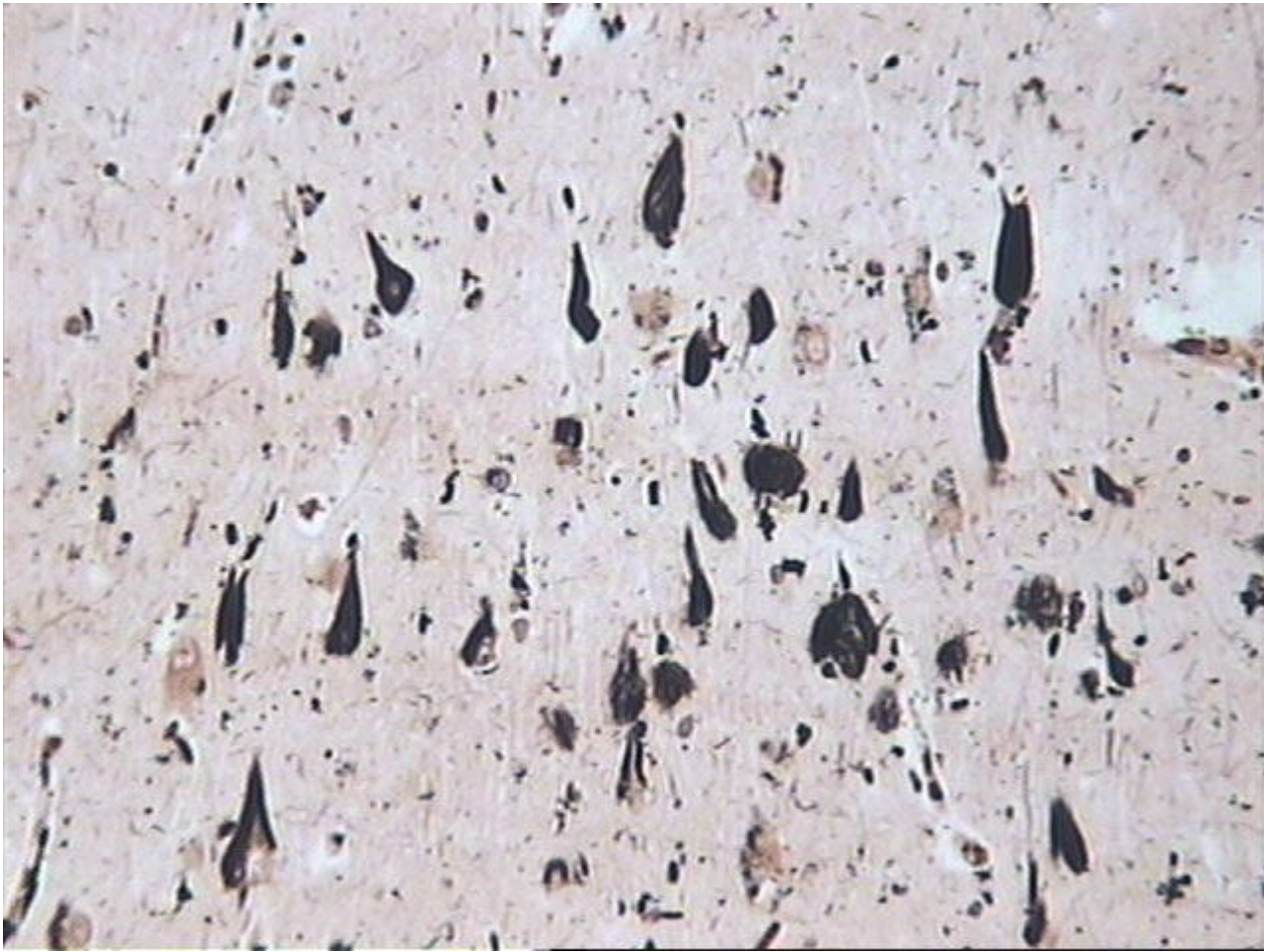


Figura 3: Ovillos neurofibrilares. Plata metenamina acelerada con MW. 40x.

---

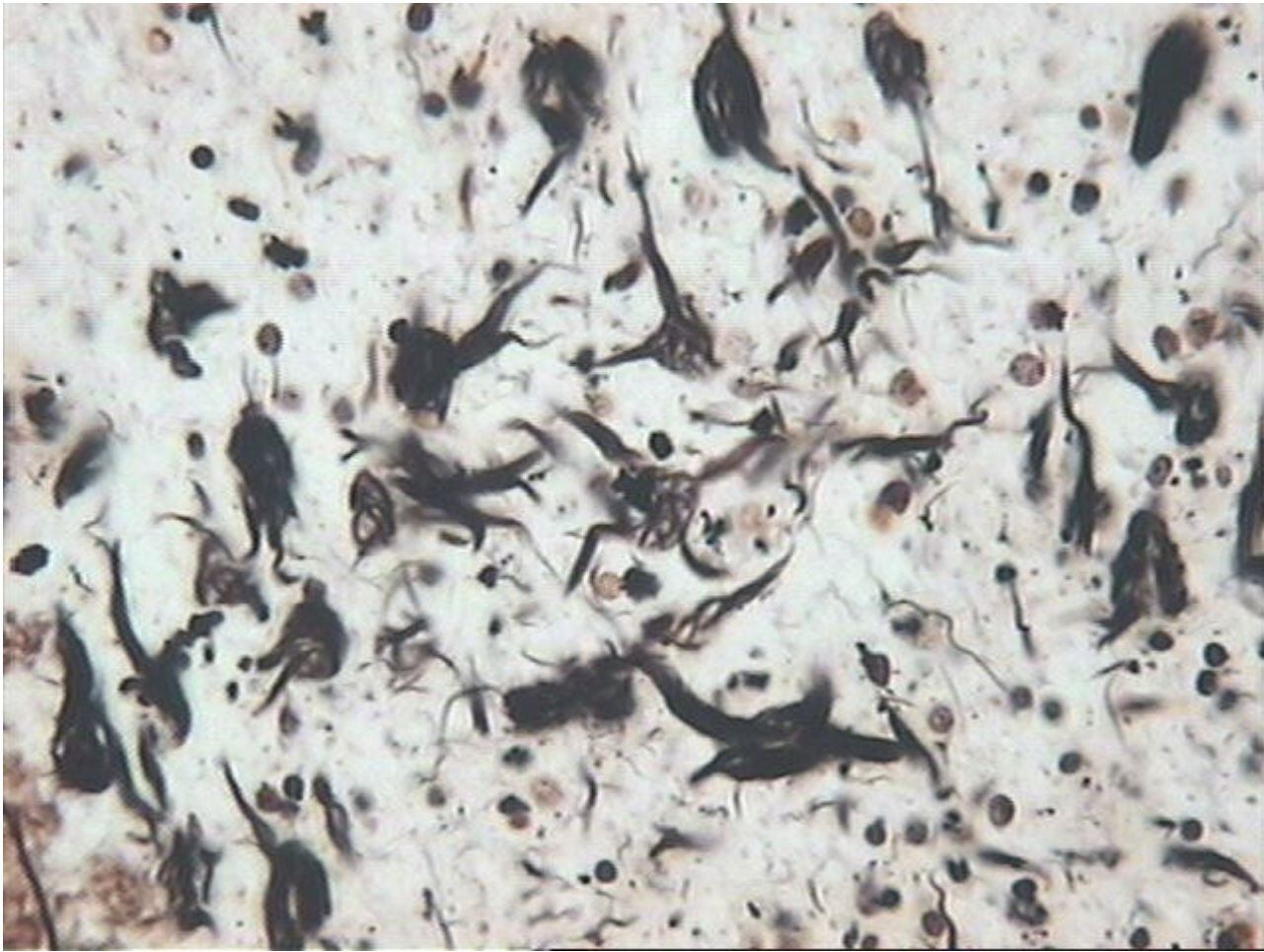


Figura 4: Ovillos Neurofibrilares en corteza entorrinal. Plata metenamina acelerada con MW. 100X.

---

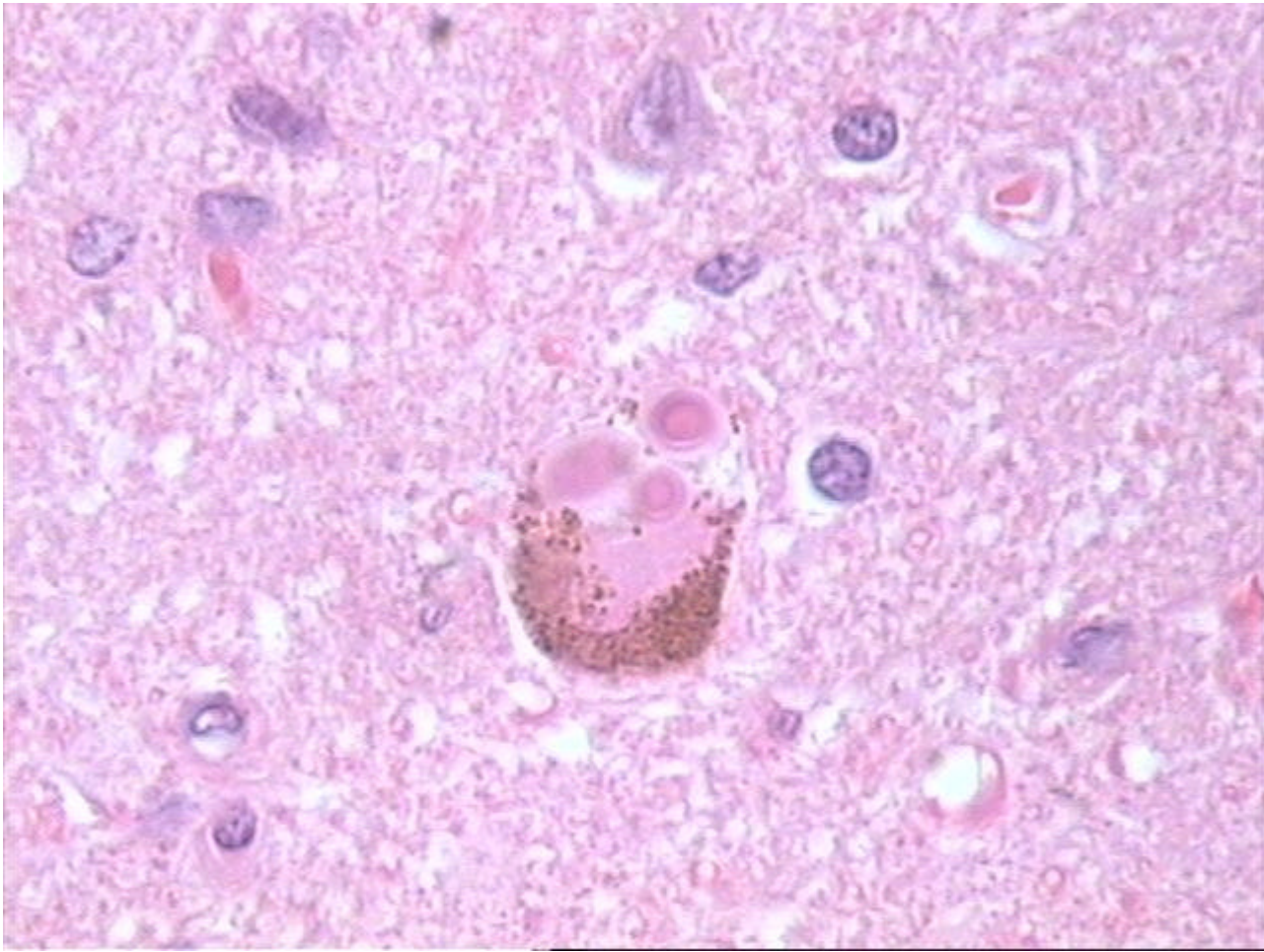


Figura 5: Cuerpos de Lewy clásicos en la sustancia negra. H/E 40X.

---



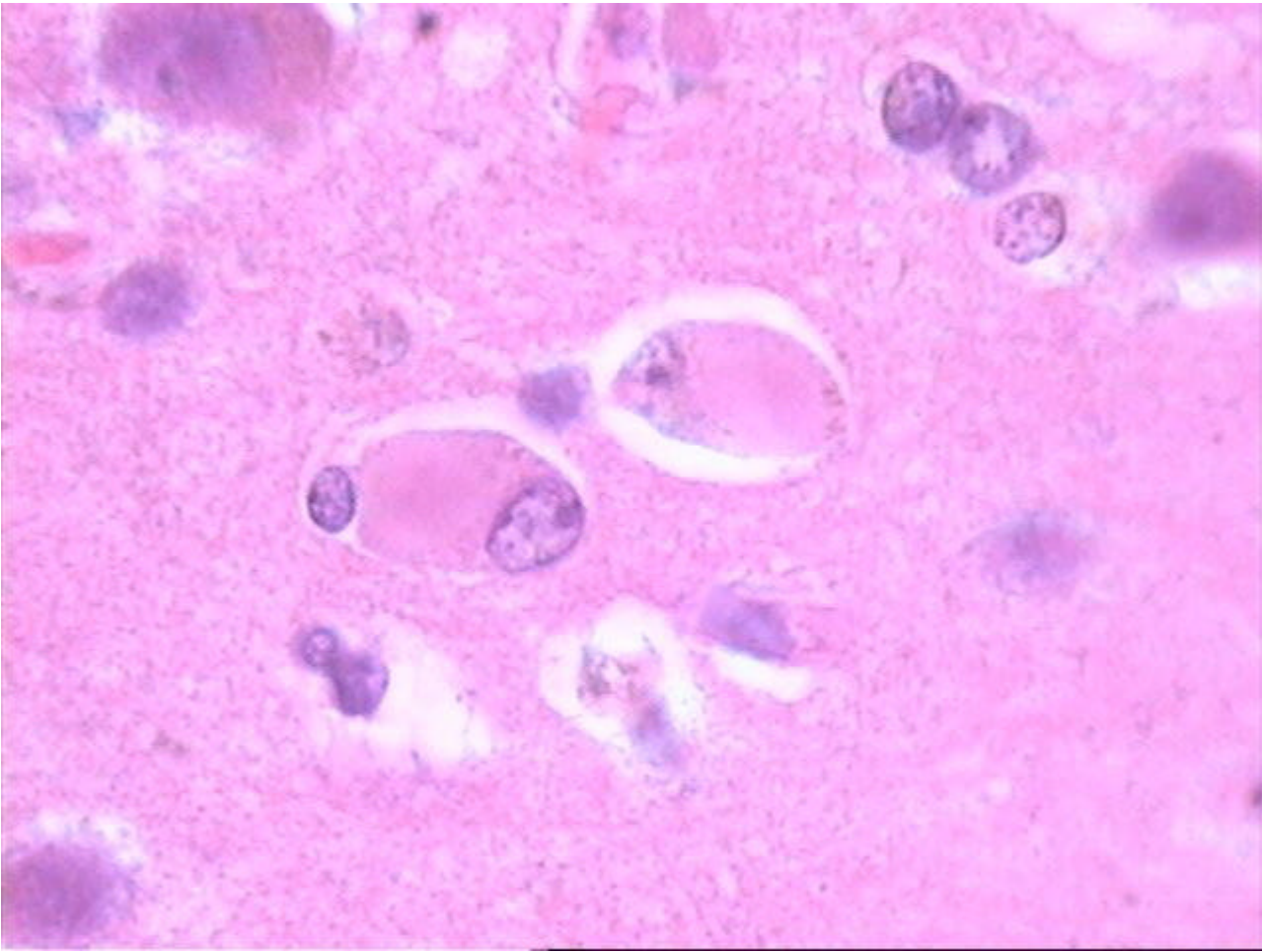


Figura 6: Cuerpos de Lewy corticales. H/E. 40X.

---

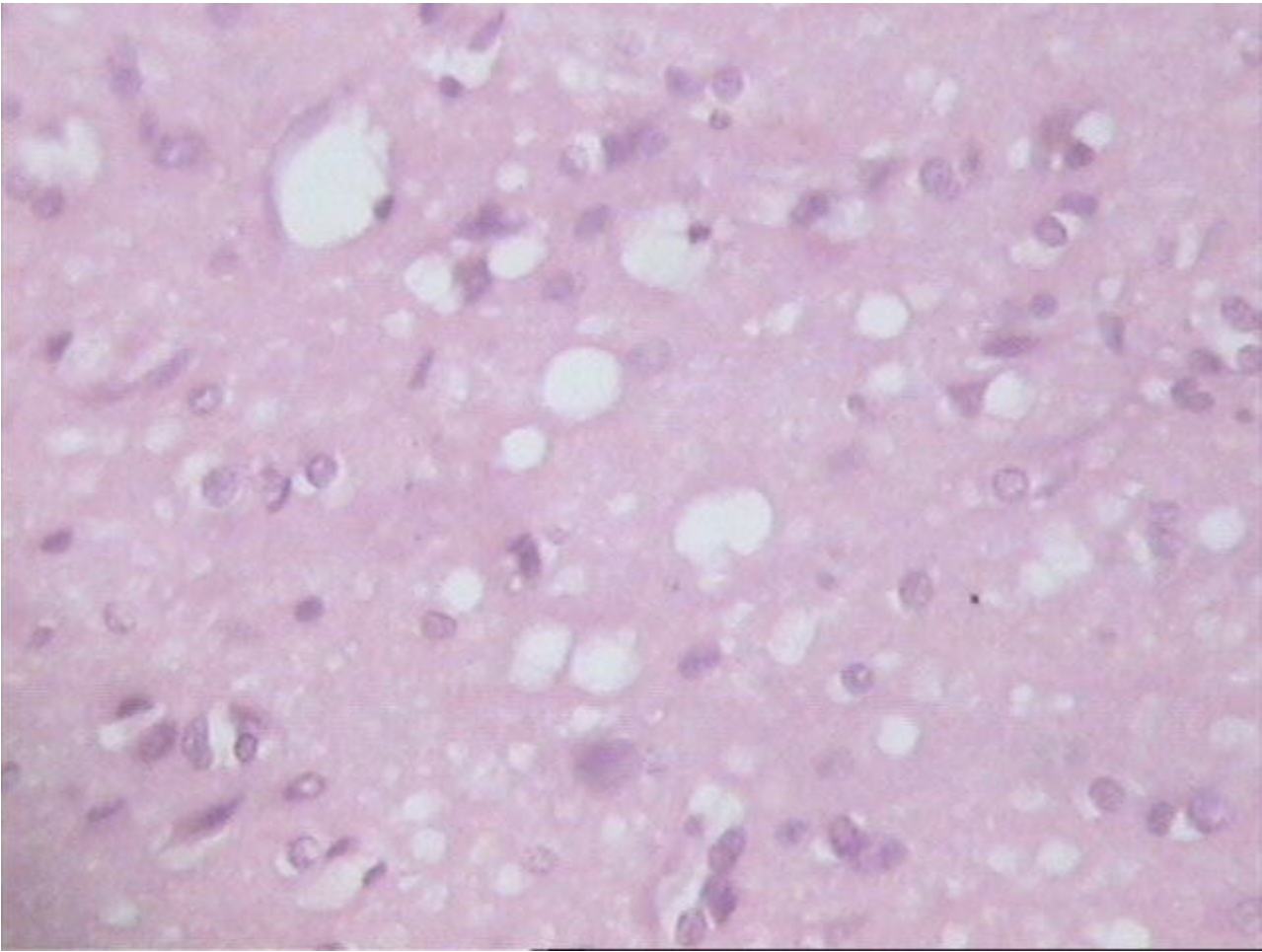


Figura 7: Cambio esponjiforme del neurópio. H/E. 20X.

---

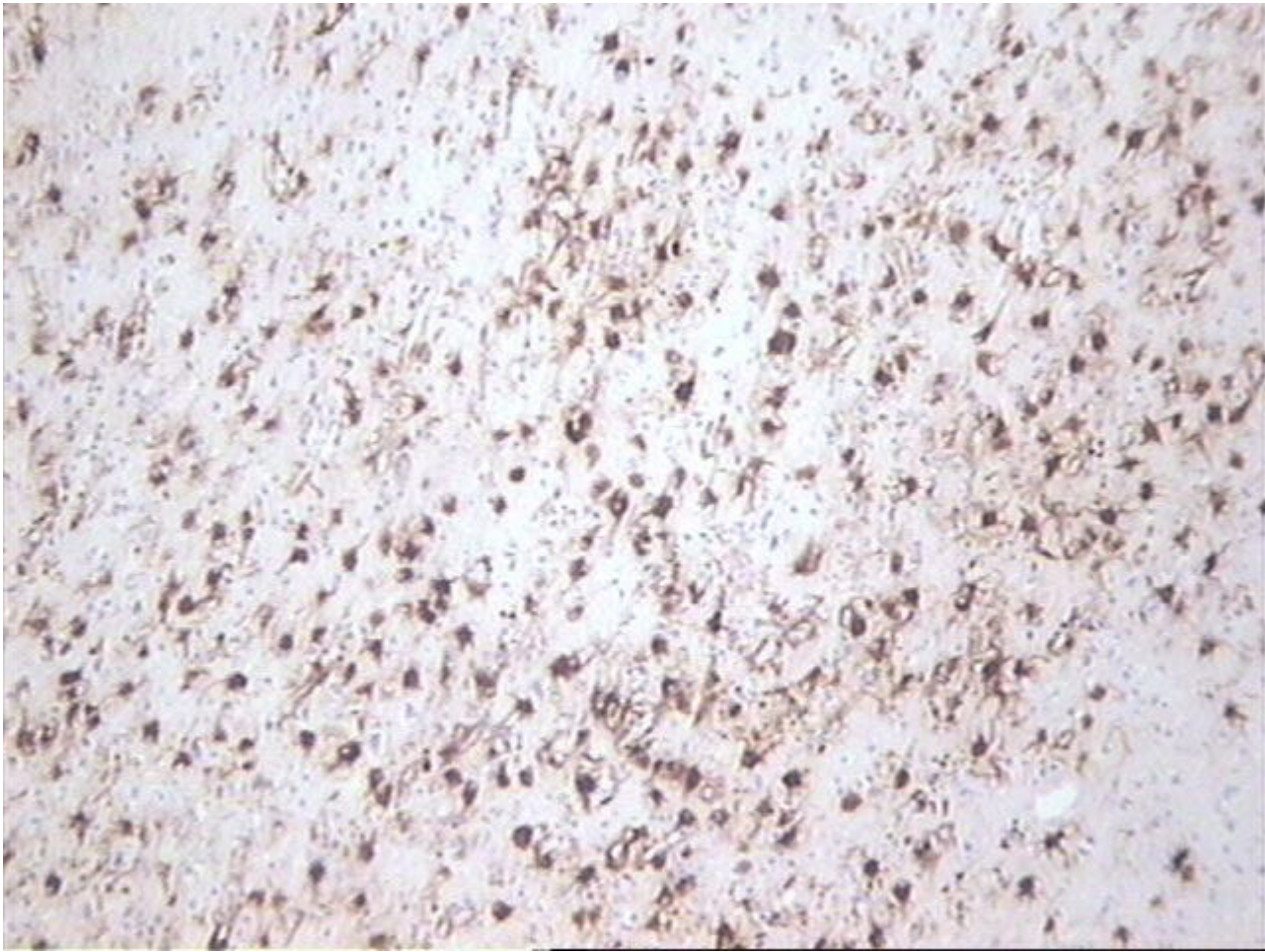


Figura 8: Gliosis cortical y pérdida neuronal de la corteza. IHQ. GFAP. 20X.

---



Figura 9: Diseminación miliar en el manto cortical de un adenocarcinoma de pulmón. H/E. 20X.

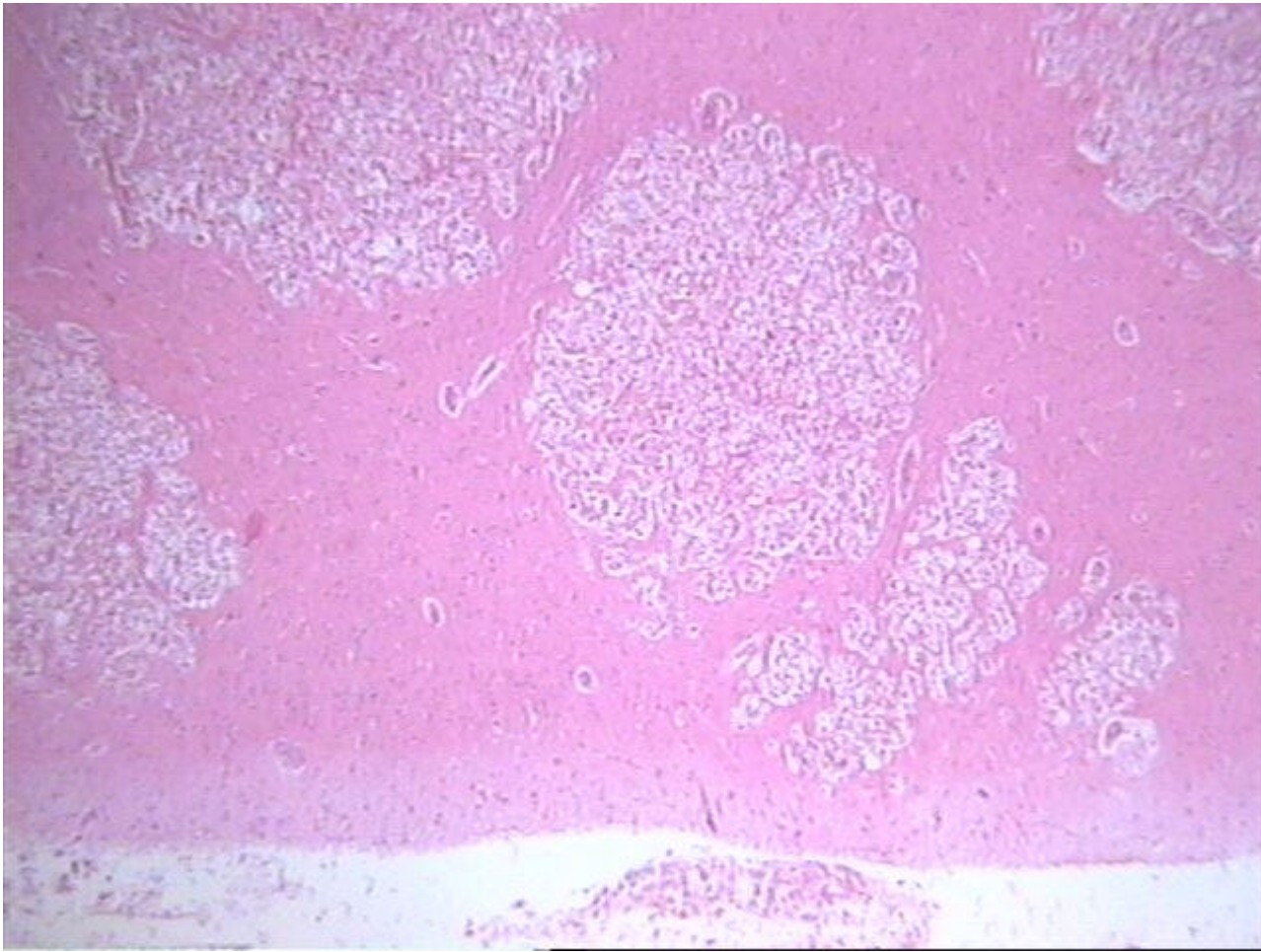


Figura 10: Diseminación miliar de un adenocarcinoma de pulmón por el manto cortical. H/E. 40X.

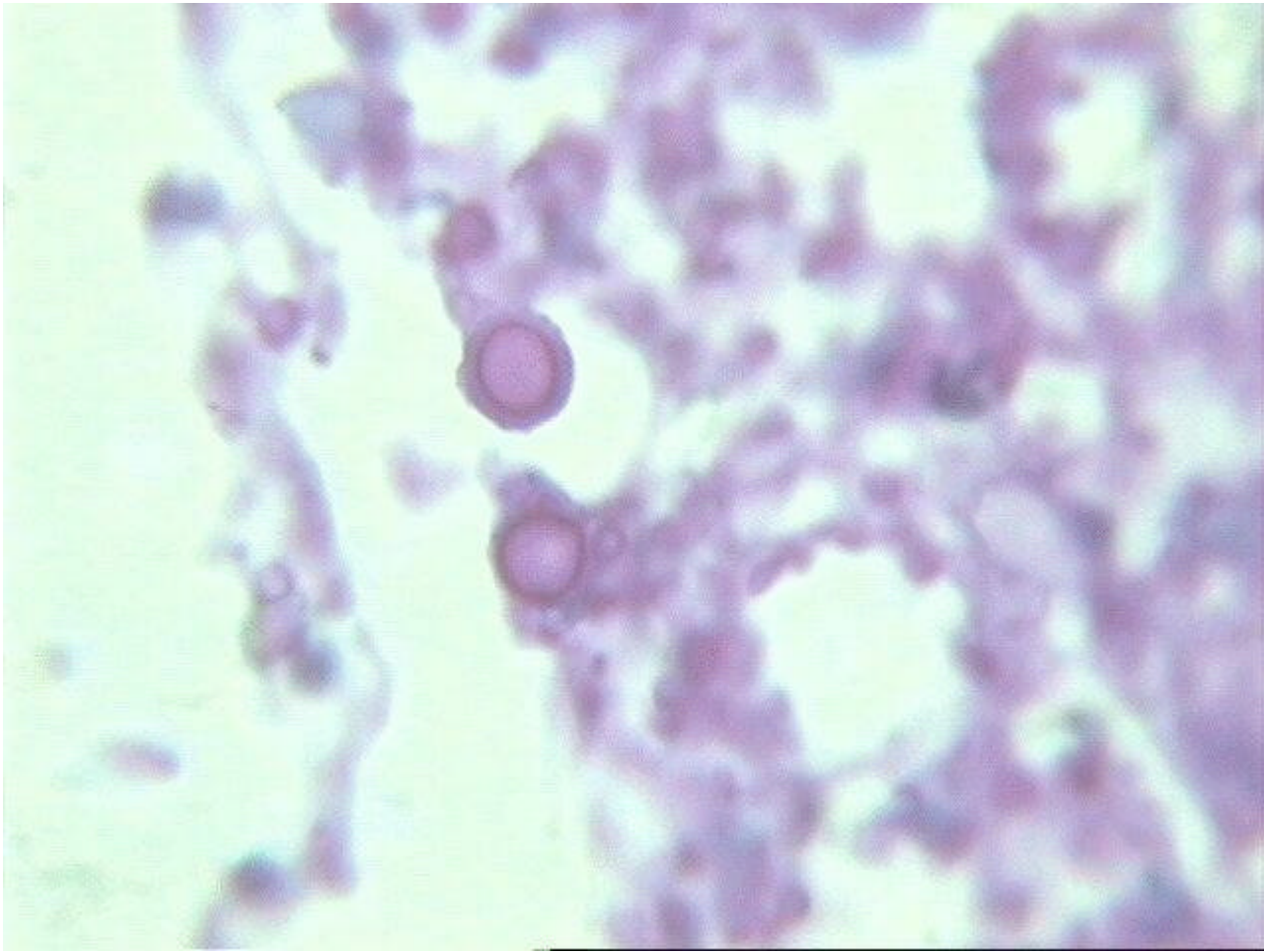


Figura 11: Criptococosis cerebral. PAS. 100X.

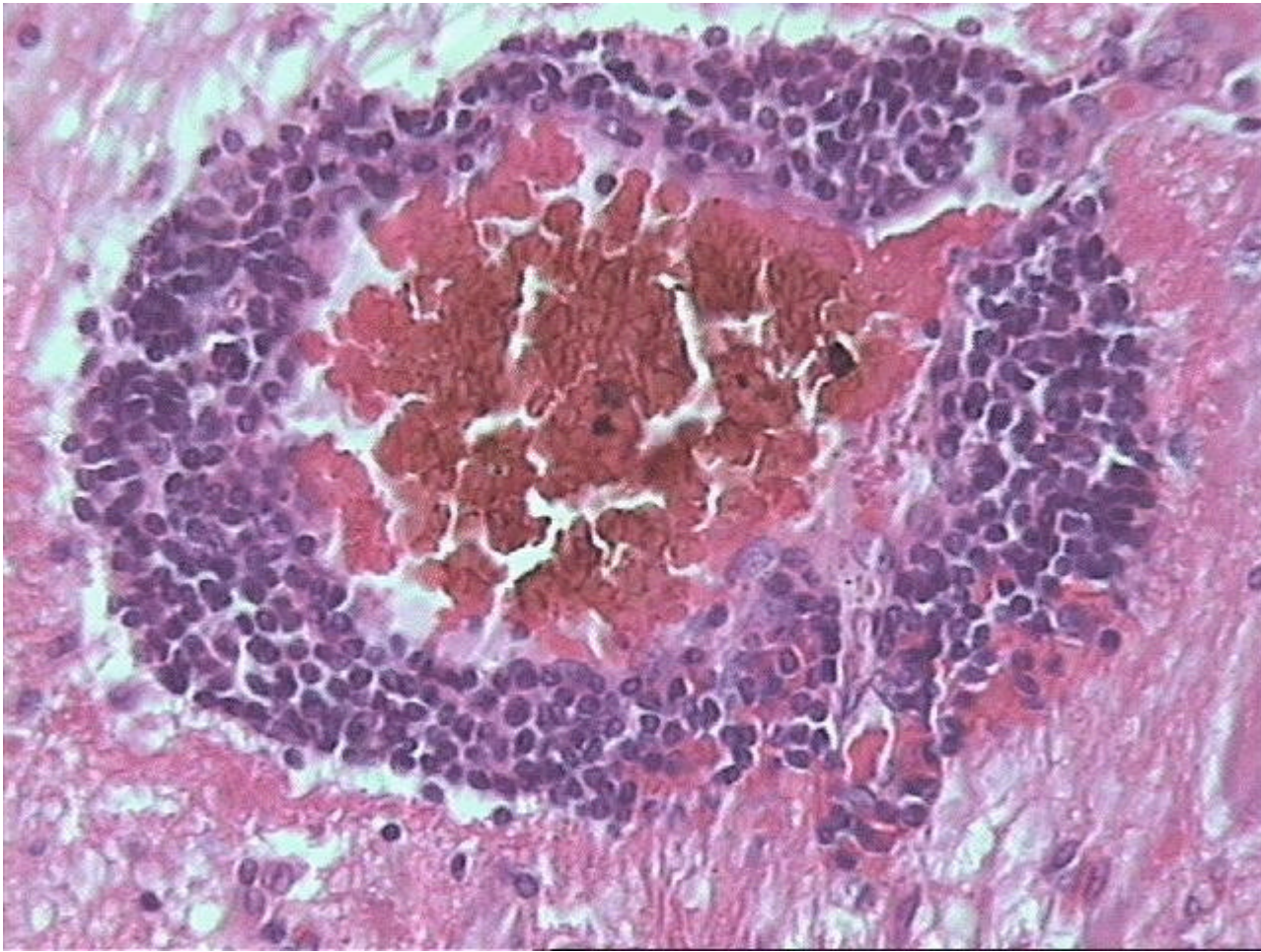


Figura 12: Infiltración por LLC. H/E. 20X.

### Conclusiones

La causa más frecuente de demencia en nuestra casuística lo constituye la enfermedad de Alzheimer, seguido de la demencia vascular, la esclerosis del hipocampo y la demencia con cuerpos de Lewy. La valoración retrospectiva del estado cognitivo del fallecido mediante el IQCODE constituye una herramienta útil aunque debemos incrementar nuestra experiencia con esta herramienta clínica.

### Bibliografía

- 1- Jellinger KA. What is new in degenerative disorders? Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 682-704.
- 2- Cummings BH, Vinters HV, Cole MG, Khachaturian ZS. Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. Neurology 1998; 51: 2-17.
- 3- Anuario demográfico de Cuba 2000. Centro de Estudios de la Población y Desarrollo. Oficina Nacional de Estadísticas.
- 4- Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than

previously reported. *Journal of the American Medical Association* 1989; 262: 2551-2556.

5- Tolnay M, Probst A. *Neuropathology and Genetics of Dementia*. (Advances in experimental medicine and biology; v. 487. Kluver Academic / Plenum Publishers, New York, 2001.

6- Dickson DW. *Neuropathology of Alzheimer's disease and other dementias*. *Clinics in Geriatric Medicine* 2001; 17: 209-227.

7- Honing LS, Mayeux R. *Natural history of Alzheimer's disease*. *Aging Clin. Exp. Re* 2001;13:171-182.

8- Barker WW, Luis ChA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, Waters C, Jimison P, Shepherd E, Sevush S, Graff-Radford N, Newland D, Todd M, Millar B, Gold M, Heilman K, Doty L, Goodman I, Robinson B, Peral G, Dickson D, Duara R. *Relative Frequencies of Alzheimer Disease, Lewy Body, Vascular and Frontotemporal Dementia, Hippocampal Sclerosis in the State of Florida Brain Bank*. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2002;16(4):203-212.

9- Markesbery WR: *Overview of dementing disorders*. En Markesbery WR (ed): *Neuropathology of Dementing Disorders*. London, Arnold, 1998, pp 1-24.

10- Molina O, Cardozo D, Cardozo J. *Reevaluación de las causas de demencia en Maracaibo, Venezuela*. *Rev Neurol* 2000; 30 (2): 115-117.

11- Llibre Rodriguez JJ. *La enfermedad de Alzheimer en los umbrales del siglo 21*. *Avances Médicos de Cuba* 2000;23:34-36.

12- Mirra SS, Hart MN, Terry RD. *Making the Diagnosis of Alzheimer's Disease. A Primer for Practicing Pathologist*. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:132-144.

13- Braak H, Braak E. *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-259.

14- Jorm AF. *A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation*. *Psychol Med*. 1994 Feb;24(1):145-53.

15- Flowers D, Harasty J, Halliday G, Kril J. *Microwave Modification of the Methenamine Silver Technique for the Demonstration of Alzheimer - Type Pathology*. *The J Histotechnol* 19:33;1996.

16- Morris JC. *The Nosology of Dementia*. *Neurologic Clinics* 2000; 18: 773-788.

17- *The National Institute on Aging and Reagan Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. Consensus Recommendations for the Postmortem Diagnosis of Alzheimer's Disease*. *Neurobiol of Aging* 1997; 18 (Suppl 1): S1-S3.

18- McKeith, Galasco D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA. *Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop*. *Neurology* 1996;47:1113-1124.

19- Hinton L, Franz C, Friend J. *Pathways to Dementia Diagnosis. Evidence for Cross-Ethnic Differences*. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:134-144.

20- Crystal HA, Dickson D, Davis P, Masur D, Grober E, Lipton RB. *The relative Frequency of "Dementia of Unknown Etiology" Increases with Age and Is Nearly 50 % in Nonagenarians*. *Arch Neurol* 2000; 57:713-719.

21- *Enciclopèdia Encarta. Biblioteca de Consulta. Microsoft. 2002.*

22- Kukul WA, Larson EB. *Distinguishing Alzheimer's disease from other dementias: questionnaire responses of close relative and autopsy results*. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:521-527.

23- David PB, White H, Price JL, McKeel D, Robins LN. *Retrospective Postmortem Dementia Assessment, Validation of a New Clinical Interview to Assist Neuropathologic Study*. *Arch Neurol* 1991;48:613-617.

24- Jorm A. *The informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): a review*. *International Psychogeriatrics*



2004; 16(3): 1-19.

25 - Hamilton RL. Lewy Bodies in Alzheimer 's Disease: A Neuropathological Review of 145 Cases Using alpha synuclein immunohistochemistry. Brain Pathology 2000; 10: 378-384.

26 - Fontán A, Zarranz JJ, Camarero C, Forcadas I. Demencia por metástasis cerebral miliar de un hepatocarcinoma. Med Clin (Barc) 1989; 93: 421 -423.

Web mantenido y actualizado por el [Servicio de informática](#) uclm. Modificado: 29/09/2005 21:56:28