

Enfermedad de Pick: Un análisis clínico acerca de su etiología

Pick's Disease: A Clinical Analysis Regarding its Etiology

Hernando Rafael¹, Rafaela Mego¹, Paúl Williams Peterson²

RESUMEN

Antecedentes: El curso clínico de la enfermedad de Pick (EP) es similar a la enfermedad de Alzheimer (EA).

Casos clínicos: Presentamos el curso clínico y los hallazgos tomográficos en 3 pacientes (dos casos esporádicos y un caso familiar) con diagnóstico de EP.

Resultados: El curso de esta enfermedad estuvo caracterizado por: 1) cambios de conducta y personalidad, 2) deterioro progresivo de la memoria reciente, 3) disturbios sexuales y/o aumento del apetito, 4) disfunción cortical superior, 5) empeoramiento motor, sensitivo y esfinteriano, y 6) deterioro de la postura, marcha y postración. Los estudios tomográficos demostraron aterosclerosis en las carótidas supraclinoideas y sus ramas, así como atrofia moderada o severa en los lóbulos prefrontales y temporales anteriores.

Conclusiones: Estos hallazgos sugieren que la EP es también causada por isquemia progresiva en el territorio intraparenquimal de las arterias perforantes anteriores, coroideas anteriores y lenticulo-estriadas, debido a placas ateroscleróticas localizadas en las bocas de estas ramas arteriales

Palabras claves: Enfermedad de Pick, demencia frontotemporal, arterioesclerosis intracranial. (DeSC)

SUMMARY

Background: The clinical course of Pick's disease (PD) is similar to that of Alzheimer's disease (AD).

Clinical cases: We present the clinical course and CT-scan findings in 3 patients (two sporadic cases and one familial case) diagnosed with PD.

Results: The course of this disease was characterized by the following: 1) behavioral and personality changes; 2) progressive impairment of recent memory; 3) sex disturbances and/or appetite increase; 4) upper cortex dysfunction; 5) motor, sensorial and sphincter control worsening, and 6) posture and gait impairment, as well as prostration. Brain tomography studies demonstrated atherosclerosis at the supraclinoid segment of carotid arteries and its branches, and also moderate or severe atrophy in both prefrontal and anterior temporal lobes.

Conclusions: These findings suggest that PD is also caused by progressive ischemia in the intra-parenchymal territory of the anterior perforating, anterior choroidal, and lenticulo-striate arteries; due to atherosclerotic plaques located at the origin of these arterial branches.

Keywords: Pick Disease of the brain, frontotemporal dementia, intracranial Arteriosclerosis. (MeSH)

INTRODUCCIÓN

En 1892, Arnold Pick¹ describió un tipo raro de demencia en un hombre de 71 años y 14 años después, Alzheimer² presentó en un congreso de Psiquiatría, la historia clínica de una mujer de 51 años de edad, con demencia un tanto diferente al caso reportado por Pick. Desde entonces, ambas enfermedades han sido reportadas en una multitud de artículos³⁻⁹, como enfermedades neurodegenerativas, con datos clínicos similares pero con hallazgos neuropatológicos un tanto diferentes.

En este reporte, presentamos a 3 pacientes con enfermedad de Pick (EP), conocida también con el nombre de demencia frontotemporal o como demencia semántica. Basado en experiencia previas en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA)¹⁰⁻¹¹, analizamos el curso clínico y los hallazgos tomográficos de 3 pacientes con EP, con la finalidad de aclarar la etiología de este padecimiento neurológico desafiante.

MATERIAL Y MÉTODO

Entre enero de 1998 y diciembre del 2010, atendimos a 152 pacientes con EA y a 3 pacientes con EP. Para el

diagnóstico de EA, utilizamos un punto de vista diferente¹⁰⁻¹¹, al establecido por la *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)* and the *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)*¹². En este artículo presentamos el cuadro clínico y los hallazgos tomográficos y de resonancia magnética, en 3 pacientes con EP.

Paciente 1: Mujer de 65 años de edad, diestra, quién padeció de Hipertensión arterial esencial durante 3 años (desde 1996 hasta fines de 1999). Posteriormente y casi en forma brusca, la presión arterial fue normalizada espontáneamente, sin explicación aparente.

Dos años antes (desde 1997), comenzó con depresión, miedo, insomnio, ansiedad, labilidad emocional y desórdenes del sueño. Un año después, se agregó deterioro de la memoria reciente y aumento del apetito así como de peso corporal. Meses más tarde, mostró incapacidad para leer, escribir, vestirse, confundió derecha-izquierda, así como a desconocía a las personas y objetos. Pocos meses antes de su ingreso, mostró aumento en sus instintos sexuales (hipersexualismo, exhibicionismo, etc).

Al momento de su ingreso, la paciente mostró obesidad, labilidad emocional, crisis de llanto, deterioro de su memoria reciente, disfasia sensorial, agnosia, apraxia,

1. Grupo de Médicos Neurocirujanos. Universidad Autónoma de México, México D.F.

2. Médico Neurocirujano.

blefarospasmo, signo “de agarre” y trastornos en su postura y marcha. Los estudios de tomografía computada y de resonancia magnética de cráneo mostraron: 1) aterosclerosis en la carótidas supraclínoideas, 2) aterosclerosis en el polígono de Willis, 3) atrofia anteromedial de ambos lóbulos temporales (Ver Figura 1), 4) ligera dilatación de los ventrículos laterales y 5) atrofia moderada en ambas regiones subcomisurales. Trece meses después de la primera entrevista, la paciente falleció por complicaciones pulmonares.

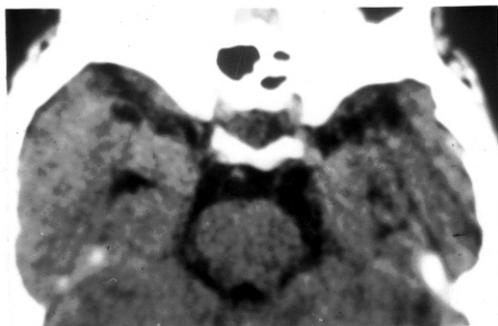


FIGURA 1: TC sin contraste de una mujer de 65 años de edad con EP esporádica, mostrando aterosclerosis en las carótidas supraclínoideas, arteria basilar y atrofia bitemporal anteromedial, de predominio izquierdo

Paciente 2: Hombre de 59 años de edad, diestro y dedicado a labores del campo. Con alcoholismo crónico desde los 20 años de edad. Los familiares informaron que 13 meses antes de su ingreso el paciente empezó con depresión, apatía, agitación e irritabilidad. Ocho meses después, se agregó deterioro progresivo de la memoria reciente y luego, conductas sexuales inapropiadas (exhibicionismo, masturbación e intentos de violación). Así mismo presentó aumento de apetito, alteraciones del lenguaje y dificultad para reconocer a personas y objetos comunes. Reacción anormal a estímulos visuales e incontinencia urinaria. En los últimos meses se agregó espasmo en extensión en sus miembros inferiores.

Al ingreso, el paciente llegó en silla de ruedas, indiferente al medio, con obesidad, disfasia mixta, apraxia, agnosia e hipermetamorfosis.

Posteriormente presentó tetraparesia espástica a predominio de miembros inferiores, hiperreflexia osteotendinosa, Babinski bilateral y blefarospasmo. Una tomografía computada de cráneo reveló: 1) aterosclerosis en las carótidas supraclínoideas, 2) aterosclerosis del segmento M1 de las arterias cerebrales medias, 3) aterosclerosis en el extremo distal de la arteria basilar, 4) atrofia moderada en ambos lóbulos prefrontales y temporales anteriores (Ver Figuras 2 y 5) sistema ventricular dentro de la normalidad. Cuatro meses después de la entrevista, el paciente falleció.



FIGURA 2: TC sin contraste de un paciente de 59 años de edad con EP, mostrando aterosclerosis en la arteria basilar y atrofia en los lóbulos temporales y frontales.

Paciente 3: Hombre de 40 años de edad, diestro y dedicado a labores del campo. Tres años antes de su ingreso inició con depresión, apatía, aislamiento, ideas obsesivas, ansiedad y periodos de agresividad. Diez meses después, se agregó deterioro de la memoria reciente y casi simultáneamente trastornos sexuales (exhibicionismo y disfunción eréctil). Luego presentó apetito voraz, dificultad para vestirse y no reconocía a las personas. Los síntomas tuvieron un comienzo insidioso, curso ondulante (periodos de mejoría alternado con otros de empeoramiento) y progresivo. El paciente tenía tres familiares con síntomas semejantes: su padre comenzó con los síntomas a los 48 años, un tío paterno a los 50 años y un primo paterno a los 38 años¹³.

Durante la entrevista, el paciente estuvo consciente, con sobrepeso y manifestando deseos de comer. Resultado disfasia mixta, dispraxia, perseverancia y marcha a pasos cortos. Un test neuropsicológico reveló deterioro notable de la memoria reciente y datos de demencia.

Una tomografía computada de cráneo mostró; 1) aterosclerosis en las carótidas supraclínoideas, 2) aterosclerosis en ambos segmentos A1 de las arterias cerebrales anteriores (Ver Figura 3), 3) aterosclerosis en la arteria basilar, 4) atrofia frontotemporal bilateral y 5) dilatación moderada del sistema ventricular. Un año después, otra tomografía computada mostró incremento de atrofia frontotemporal y de las regiones subcomisurales¹³.

Con el diagnóstico clínico de EP familiar, un trasplante de epiplón fue propuesto a los familiares, pero la cirugía no fue realizada. El paciente falleció 2 años después de la primera entrevista.



FIGURA 3:TC sin contraste de un paciente de 40 años con EP familiar, mostrando aterosclerosis en la arteria basilar y ambos segmentos A1 de las arterias cerebrales anteriores. Además, atrofia leve en ambos lóbulos temporales anteriores.

DISCUSIÓN

El curso clínico en nuestros pacientes con EP son similares pero más rápidos, que en los pacientes con EA^{10,11,14,15}. En ambas enfermedades, los cambios de conducta y de personalidad, así como el deterioro progresivo de la memoria reciente, fueron las manifestaciones iniciales. En la aparición de los demás síntomas, se observó algunos cambios. Así, en nuestros 3 pacientes con EP, la aparición secuencial fue la siguiente: 1) Cambios en el comportamiento y personalidad (depresión, apatía, aislamiento, agitación y agresividad, entre otros), 2) deterioro progresivo de la memoria reciente, 3) trastornos sexuales y/o aumento del apetito y peso corporal, 4) disfunción cortical superior (afasia, apraxia y agnosia), 5) empeoramiento motor, sensitivo y esfinteriano y 6) alteraciones en la postura, marcha y luego, prostración. Las conductas sexuales anormales y/o aumento de apetito y peso corporal, son datos clínicos que generalmente, no se presentan en la EA¹⁵.

Los primeros síntomas son indicativos de disfunción en los lóbulos prefrontales^{16,17} y regiones subcomisurales (constituidas por núcleos colinérgicos y neuropeptídicos, así como por bandas de fibras, en especial del haz medial del cerebro anterior)^{18,20}, y en las regiones anteromediales (formación del hipocampo, cuerpos amigdaloides y corteza entorrinal) de los lóbulos temporales^{7,21-23}. La depresión o excitación son debidos esencialmente a disfunción del haz medial del cerebro anterior (constituido por axones serotoninérgicos, adrenérgicos, noradrenérgicos, dopaminérgicos y colinérgicos) a nivel de las regiones subcomisurales (Ver Figura 4). La hipersexualidad es explicada por lesión en ambos cuerpos amigdaloides^{24,25} y/o en las áreas septales²⁶ de las regiones subcomisurales; mientras que el aumento del apetito, por lesión en el núcleo arcuato y los núcleos ventromediales del hipotálamo^{27,28}.

Ley⁴ reportó 49 pacientes con EP en quienes observó que los síntomas no eran iguales en todos los casos y que las mujeres fueron más afectadas que los hombres. En este grupo de pacientes, la edad de comienzo de los síntomas osciló entre 24 a 79 años (promedio 54).

Estos hallazgos clínicos se correlacionan bastante bien, con los hallazgos de la autopsia^{6,7,29,30}: 1) en el 54 % de casos hay atrofia simultánea en ambos lóbulos prefrontales y temporales anteriores, 2) atrofia de predominio prefrontal en el 25 %, 3) atrofia de predominio temporal anterior en el 17 % y 4) con menor frecuencia, atrofia en los lóbulos parietales, occipitales, regiones subcomisurales, subtálamo, tálamo, globo pálido, neostriado y sustancia negra. Se encontró hallazgos sugerentes de daño inicial y progresivo en las regiones subcomisurales, lóbulos orbitofrontales, tercio anterior de los lóbulos temporales, comisura anterior y del fascículo uncinado a nivel del polo insular. La comisura anterior (estructura integrada por 3,28 millones de axones)³¹ interconecta ambas estructuras olfatorias, cuerpos amigdaloides y neocorteza de los lóbulos temporales anteriores; mientras que el fascículo uncinado interconecta la corteza orbitofrontal (segunda y tercera circunvolución) con la corteza temporal anterior^{32,33}. Es decir, estructuras cerebrales vascularizadas por las arterias perforantes anteriores y coroideas anteriores originadas desde las carótidas supraclinoideas^{10,11,13,15}, así como por las ramas cortas de las arterias lentículoestriadas originadas desde el segmento M1 de las arterias cerebrales medias³³⁻³⁶.

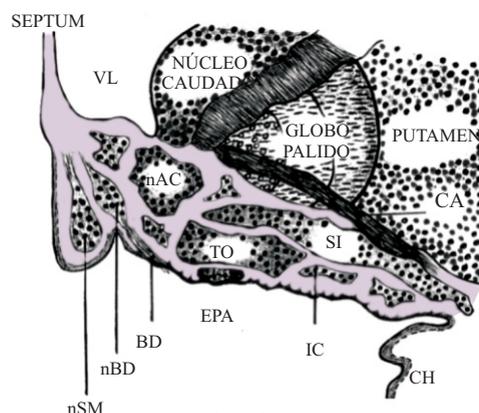


FIGURA 4: Región subcomisural izquierda, mostrando a grupos celulares separados por banda de fibras. Ventrículo lateral (VL).Comisura anterior (CA).Núcleo septal medial (nSM).Núcleo de la banda diagonal (nBD). Banda diagonal (BD).Núcleo accumbens (nAC).Tubérculo olfatorio (TO).Islas de Calleja (IC). Núcleo basal de Meynert o sustancia innominada (SI). Circunvolución del hipocampo (CH).Espacio perforado anterior (EPA).

Así pues, aunque la causa de la EP (un tipo de demencia frontotemporal) permanece desconocida hasta la fecha, hay evidencias que pueden ayudar a aclarar la etiología de esta enfermedad. Primero, a semejanza de la EA^{11,15}, la mayoría de los pacientes con EP son casos esporádicos y predomina en las mujeres^{4,7}. Segundo, los hallazgos en cerebros autopsiados de ambas enfermedades^{3,36}, revelaron aterosclerosis en las carótidas supraclinoideas y sus ramas. Tercero, observaciones clínicas^{10,11} y neuroquirúrgicas^{14,15,37} en pacientes con EA, mostraron que dicha enfermedad es inicialmente causada por isquemia progresiva en las regiones subcomisurales y/o en las

áreas anteromediales de los lóbulos temporales; en contraste a esto, su revascularización con epiplón (transplante de epiplón) pudo curar a 5 pacientes con EA inicial y mejoró a 18 pacientes con EA moderada^{14,15,37}. Cuarto, los hallazgos tomográficos en los 3 pacientes con EP reportados aquí, mostraron aterosclerosis en las carótidas supraclinoideas y sus ramas. Por tanto, basados en la similitud clínica y tomográfica en ambas enfermedades, creemos que la EP es causada también por deterioro microvascular en los territorios parenquimatosos de las arterias perforantes anteriores (hipotálamo y regiones subcomisurales), arterias coroideas anteriores (lóbulos temporales anteromediales) y de las ramas cortas de las arterias lenticuloestriadas (fascículo uncinado a nivel del polo insular). Así, la aterosclerosis causaría la siguiente secuencia neuropatológica^{37,38}: 1) áreas de isquemia y penumbra isquémica, 2) liberación de radicales libres, 3) estrés oxidativo, 4) neurodegeneración y 5) atrofia focal y/o difusa.

CONCLUSIÓN

El curso clínico y los hallazgos tomográficos en los 3 pacientes reportados aquí, sugieren que las regiones subcomisurales, la parte anterior de los lóbulos temporales y los fascículos uncinados de uno o ambos lados, son las principales estructuras afectadas en la enfermedad de Pick. Se observa que se han presentado áreas lesionadas por isquemia progresiva en el territorio parenquimatoso de las arterias perforantes y coroideas anteriores, así como de las ramas cortas de las arterias lenticuloestriadas; es decir, afección vascular de mayor extensión que en la EA. Por tanto, creemos que un transplante de epiplón sobre la bifurcación carotídea y el espacio perforado anterior, podría detener y mejorar esta enfermedad, en forma semejante a las observaciones previas realizadas en pacientes con EA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pick A. Ueber die beziehungen der senilen himnatrophie zur aphasie. Praga Med Wochenschr 1892;17:165-167.
- Alzheimer A. Uber eine eigenartige erkrankung der hirnrinde allgem zeit psychiat. Psych-Gerich Med 1907;64:146-148 (English translation: Arch Neurol 1969;21:109-110).
- Löwenberg K, Boyd DA Jr, Salon DD. Occurrence of Pick's disease in early adult years. Arch Neurol Psychiat(Chicago) 1939;41:1004-1020.
- Ley J. Symptomatologie de la maladie de Pick. J Belg Neurol Psychiat 1935;35:425-430.
- Ferraro A, Jervis GA. Pick's disease: Clinicopathologic study with report of two cases. Arch Neurol Psychiat (Chicago) 1936;36:739-767.
- Uhl GR, Hilt DC, Hedreen JC, Whitehouse PJ, Price DL. Pick's disease (lobar sclerosis): Depletion of neurons in the basalis of Meynert. Neurology 1983;33(11):1470-1473.
- Dickson DW. Neuropathology of Pick's disease. Neurology 2001;56(suppl 4):S16-S20.
- Mendez MF, Bagert BA, Edwards-Lee T. Self-injurious behavior in frontotemporal dementia. Neurocase 1997;3:231-236.
- Binetti G, Locascio JJ, Corkin S, Vonsattel JP, Growdon JH. Difference between Pick disease and Alzheimer disease in clinical appearance and rate of cognitive decline. Arch Neurol 2000;57:225-232.
- Rafael H, Mego R, Cortés R. Enfermedad de Alzheimer: Una correlación entre la etapa temprana y aterosclerosis del polígono de Willis. Rev Climaterio (Méx) 1999;3(13):1-7.
- Rafael H, Cortés R, Valadez MT. Early clinical features of Alzheimer's disease. J Neurol Sci(Turk) 2003;20(4):222-227. www.jns.dergisi.org
- McKhann G, Drachman D, Felstein 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;34:939-944.
- Rafael H, Fernández E, Capillo JA. Enfermedad de Pick familiar: Reporte de un caso. Rev Climaterio (Méx) 2002;5(27):135-138. www.revistasmedicasmexicanas.com.mx.
- Rafael H. Cerebral atherosclerosis and mild Alzheimer's disease. Stroke 2003;34(8):pe106.
- Rafael H, Mego R, Valadez MT. Omental transplantation on the carotid bifurcation and anterior perforated space for Alzheimer's disease. Rev Hosp Jua Mex 2012;79:25-30. www.imbiomed.com.mx
- Hebb DO. Man's frontal lobes: A critical review. Arch Neurol Psychiat (Chicago) 1945;54:10-24.
- Wilson RS, Garron DC. Cognitive and affective aspects of Huntington's disease. Adv Neurol 1989;23:193-201.
- Crosby EC, Humphrey T. Studies of the vertebrate telencephalon. II: The nuclear pattern of the anterior olfactory nucleus, tuberculum olfactorium and the amygdaloid complex in the man. J Comp Neurol 1941;74:309-352.
- Ikemoto K. Dopaminergic innervation of the monkey caudal nucleus accumbens. Brain Res Bull 1997;43(4):417-423.
- Saper CB. Cholinergic system. In: Paxinos G (Ed). The Human Nervous System. San Diego, Academic Press 1990, pp 1095-1113
- Penfield W, Milner B. Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. Arch Neurol Psychiat (Chicago) 1958;79:475-497.
- Rafael H. Commentary on human hippocampal structures. Re Braak et al. J Child Neurol 1998;13(3):146-147.
- Suzuki H, Kuroda S, Ishizu H, Fujisawa Y, Sasaki K. Depression in the early stages of Pick's disease. Acta Med

Okayama 1999;53(6):253-257.

24. Terzian H, Dalle Ore G. Syndrome of Klüver and Bucy: Reproduced in man by bilateral removal of the temporal lobes. *Neurology* 1955;5(6):373-380.

25. Lilly R, Cumming JL, Benson F, Frankel M. The human Klüver-Bucy syndrome. *Neurology* 1983;33:1141-1145.

26. Gorman DG, Cummings JL. Hypersexuality following septal injury. *Arch Neurol* 1992;49:308-310.

27. Hetherington AW, Ranson SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec* 1940;78:149-172.

28. Rafael H. Effects of ghrelin in the hypothalamus. *Med Sci Monit* 2010;16(12):LE 20-21. www.medscimonit.com

29. Hassin GB, Levintin D. Pick's disease: Clinicopathologic study and report of a case. *Arch Neurol Psychiat (Chicago)* 1941;45:814-833.

30. Corsellis JAN. Ageing and the dementias. In Blackwood W and Cosellis JAN (Eds): *Greenfield's Neuropathology*. Third Edition. London, Edward Arnold 1976, pp 796-848.

31. Tomasch J. A quantitative analysis of the human anterior commissure. *Acta Anat* 1957;30:902-906.

32. Noback Ch R, Demarest RJ. *The human Nervous System: Basic principles of Neurobiology*. Third edition. New York, McGraw-Hill Book Co 1981, pp 493-495.

33. Testud L, Laterjet A. *Anatomía humana*. Tomo II. Barcelona, Salvat editores SA 1978, pp 1104-1110.

34. Van den Bergh R, Vander Eecken H. Anatomy and embryology of cerebral circulation. *Prog Brain Res* 1968;30:1-25.

35. Türe U, Yasargil G, Al-Mefty O, Yasargil DCh. Arteries of the insula. *J Neurosurg* 2000;92(4):616-687.

36. Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Marksbery NR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. *JAMA* 1997;277(10): 813-817.

37. Rafael H. Cerebral atherosclerosis and oxidative stress in Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis* 2003;5(6):479-480. www.j-alz.com

38. Rafael H. Cerebral atherosclerosis and oxidative stress in some challenging diseases. *J Neurol Sci (Turk)* 2004;21(4):343-349. www.jns.dergisi.org

CORRESPONDENCIA

Hernando Rafael
hrtumi@yahoo.com

Acta Médica Peruana

Órgano Oficial de difusión científica del Colegio Médico del Perú



Al servicio de todos los Médicos del Perú

Ingrese gratuitamente al portal electrónico de Acta Médica Peruana desde www.cmp.org.pe