
Bases morfológicas de la atrofia cortical cerebral en la senescencia y en la enfermedad de Alzheimer

R. Insausti, A.M. Insausti, E. Sanz, M. Moreno

INTRODUCCIÓN

Es un hecho comunmente aceptado que el sistema nervioso central del hombre y de los animales sufre a lo largo de la vida una pérdida de neuronas progresiva¹. Por otra parte, es conocido también que en la enfermedad de Alzheimer esta pérdida está muy incrementada y que afecta de modo diferente a unas áreas que a otras².

¿Cuánta masa de tejido nervioso se pierde durante la senescencia normal y en la enfermedad de Alzheimer?. ¿Se da una correlación entre la pérdida neuronal, traducida en una disminución de volumen cortical y la sintomatología clínica?. ¿Qué reemplaza a las neuronas degeneradas y desaparecidas?, ¿tejido glial?. ¿Aparece la sintomatología clínica antes o después de la atrofia cortical?. ¿Cuál es la mínima cantidad de atrofia cortical detectable con técnicas de neuroimagen que puede proporcionar un diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer?.

Hoy en día las preguntas formuladas anteriormente no tienen una respuesta concreta. A pesar de haberse hecho indagaciones, éstas se han focalizado en muestreos puntuales de la corteza cerebral³, y no existe referencia alguna en la literatura

del estudio sistemático de un sistema neural en su totalidad. Mucho menos se ha realizado en un sistema funcional como es el de la formación del hipocampo y sistema límbico⁴ que tienen incuestionablemente una función adscrita como es el procesamiento de los contenidos de memoria para que se fijen de modo estable en la corteza cerebral.

Uno de los síntomas más prominentes de la enfermedad de Alzheimer, aunque no exclusivo de ella, es la pérdida de memoria. En la patogénesis de esta pérdida de memoria se halla directamente implicada la formación del hipocampo y córtex adyacente, hasta tal punto que la hipótesis original más poderosa para explicar la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer especifica que la causa principal de la sintomatología clínica es la desconexión recíproca entre la corteza cerebral y la formación del hipocampo a través de las lesiones presentes en la corteza entorrinal⁵. Si la pérdida neuronal es característica primordial de la enfermedad de Alzheimer, juntamente con las lesiones neuropatológicas, esta pérdida neuronal y sináptica es detectable a nivel macroscópico, tanto en el examen postmortem como en sujetos vivos. Por

otro lado, problemas neurológicos que cursan con amnesia y que afectan al hipocampo muestran una reducción de su tamaño, correlacionándose con la sintomatología clínica⁶. Todos estos fenómenos nos hacen pensar que un análisis cuantitativo de la extensión tanto de la formación del hipocampo como de la corteza límbica proporcionarían una base morfológica a la hipótesis anterior, a la vez que analizarían qué diferencia al envejecimiento normal del patológico, representado por la enfermedad de Alzheimer. Asimismo aclararía si se trata sólo de una afectación cuantitativamente mayor o cualitativamente diferente a través del examen de la formación del hipocampo y de la corteza cerebral más estrechamente asociada. Esta determinación cuantitativa será punto de partida para potenciar el diagnóstico de esta enfermedad en sujetos vivos y no sólo por la clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Recogida de material

En una primera etapa, se contó con los casos, tanto normales como de enfermos de Alzheimer, recogidos en el Departamento de Anatomía de la Universidad de Navarra, para ir añadiendo los que se pudieran obtener en los distintos centros hospitalarios de Pamplona. Cuando fue posible (dependiente en gran medida del tiempo postmortem) el cerebro se perfundió a través de las arterias del círculo de Willis con una solución de paraformaldehído al 4%. Tras fotografiar el cerebro, y por medio de un microtomo de congelación se obtuvieron series de cortes a todo lo largo del lóbulo temporal y corteza cingular.

Técnicas histológicas

Estas constaron fundamentalmente de una tinción de somas neuronales con tioni-na, a fin de determinar los límites citoarquitectónicos. Esta tinción fue complementada con técnicas inmunohistoquímicas para fundamentar el diagnóstico (proteína Tau, α -amiloide), o en su defecto una tinción argéntica que demuestra placas seniles (técnica de Campbell) en los casos en los que la fijación fue por inmersión en formol al 10%. Series adicionales serían

preparadas con anticuerpos monoclonales frente a la glía (GFAP), parvalbúmina, calbindina para examinar las poblaciones de interneuronas, y la MAP2 y SMI-32 frente a distintos componentes citoesqueléticos a fin de determinar cambios en la población de neuronas de proyección.

Análisis

Por un lado, se realizarían recuentos neuronales en áreas específicas, con el fin de determinar la variación cuantitativa de la población neuronal. Por otro lado, el análisis citoarquitectónico se completó con técnicas de reconstrucción bidimensional en las que mensurar las áreas de las regiones a estudiar, comparando controles a lo largo de las diferentes décadas (serie de envejecimiento), y casos de Alzheimer con los controles por edad correspondientes. Este análisis se realizaría para cada una de las regiones de la formación del hipocampo y de la corteza límbica.

Aproximación al diagnóstico "in vivo"

Esta fase contó con una cuantificación volumétrica de la formación del hipocampo y corteza límbica como método de aproximación a las superficies reales de cada caso. En la fase final del estudio se recogió una serie de casos control y de enfermedad de Alzheimer con Resonancia Nuclear Magnética (RNM) que se analizarían del mismo modo que en los casos anteriores, correlacionando los datos cuantitativos de la RNM con los datos histológicos. Asimismo se analizarían casos reales de sujetos en los que se hubiera obtenido una RNM con el fin de probar su utilidad clínica.

RESULTADOS

Corteza cingular posterior y retrosplenial

La corteza que reviste la cara medial del hemisferio cerebral en su mitad posterior comprende por un lado la corteza cerebral específica del lóbulo parietal (corteza somatosensorial, área 7) y limitando posteriormente con la corteza cerebral visual de asociación (en sentido amplio, área 19). Hacia la parte medial limita con el surco del cuerpo caloso, y es precisamente a partir del cuerpo caloso de donde se despliega una serie de campos corticales cuya laminación se va pareciendo a la del

neocórtex hasta alcanzar la zona de la profundidad del surco cingular, en donde determinamos la transición con el área 7 y la corteza parietal de asociación. En total se definen las áreas 291, 29m, 30, 31 y 23, aunque en sucesión distinta a la propuesta por Brodmann, ya que sitúa el área 31 medial al área 30, y en nuestro estudio concluimos que el área 31 es rostral y lateral al área 30.

El estudio de nuestra serie de casos con enfermedad de Alzheimer ha determinado una gran susceptibilidad de estas regiones a la atrofia secundaria a la muerte neuronal. Quizá el hallazgo más espectacular, y que requeriría aún un reforzamiento del número de casos es el de las

variaciones de unas áreas a otras secundario a la atrofia. En efecto, en los casos control la transición entre corteza cingular posterior y corteza parietal tenía lugar en las proximidades del fondo del surco cingular. En algunos casos se podía observar cómo esta transición tenía lugar en la convexidad de la circunvolución cingular, lo cual supone una readaptación macroscópica del cerebro humano ante una masiva pérdida neuronal.

La cuantificación de las reconstrucciones bidimensionales mostradas en la figura 1 muestra la reducción tan notable que la corteza cingular posterior, y especialmente el área 23, presenta con respecto a los casos control.

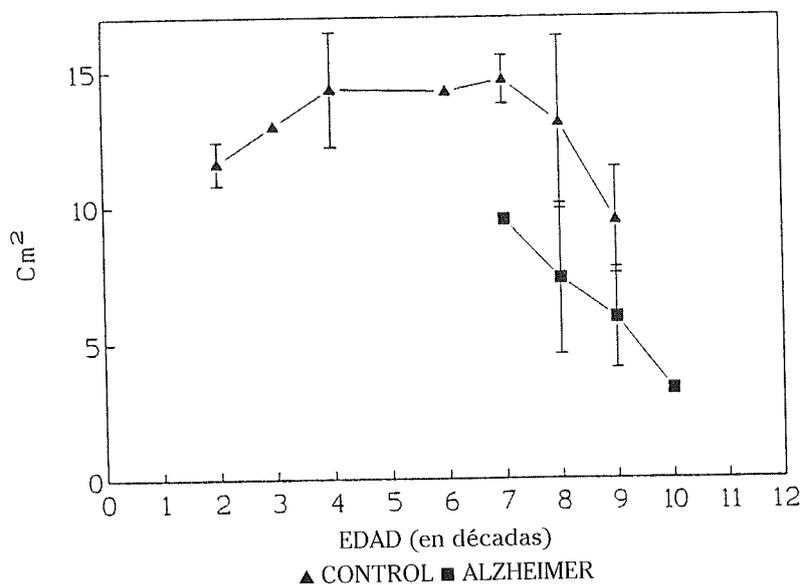


Figura 1. Área calculada de la corteza posterior cingular.

Otro detalle muy significativo es el de la reducción, debida al envejecimiento, de la extensión cortical de esta región. En efecto, en la serie de casos que se analizaron, dio como resultado una disminución de la corteza cingular posterior de casi el doble que otras áreas estudiadas en el proyecto.

Corteza del lóbulo temporal (*Gyrus parahippocampalis*)

El primer objetivo del análisis de las series de casos era el de delimitar las porciones genéricamente conocidas como *gyrus parahippocampalis*, en donde se mezclaban componentes de la formación del hipocampo (p.e. corteza entorrinal) con

porciones corticales que se definen como proisocorticales, es decir con una laminación completa, aunque menos desarrollada que en el isocórtex propiamente dicho. De este modo se concluye que esta región debe redefinirse en función de su homología con el primate y de las conexiones anatómicas establecidas en éste. La corteza entorrinal del hombre queda dividida en un total de 8 campos entorrinales, los cuales guardan una disposición similar a los del primate, por consiguiente proporcionando una base más sólida sobre la que establecer un esbozo de posible conectividad de esta región cortical en el cerebro humano. Los resultados cualitativos de las lesiones de la corteza entorrinal en la enfermedad de Alzheimer se complementaron con la distribución topográfica de las lesiones, aspecto éste que juzgamos como de la máxima originalidad. En efecto,

corroboramos la diferente susceptibilidad de las distintas regiones de la corteza entorrinal en el envejecimiento y en la enfermedad de Alzheimer. Mientras que en el envejecimiento normal la pérdida neuronal se centraba principalmente en las regiones rostromediales de la corteza entorrinal, y ésta era de escasa cuantía, en la enfermedad de Alzheimer la pérdida neuronal se daba en las regiones caudolaterales de la corteza entorrinal. A estos resultados hay que añadir los datos cuantitativos de nuestra serie de casos control y Alzheimer, en donde se muestra de modo objetivo los valores determinados en cada caso, expresados en la figura 2. El análisis de los casos con enfermedad de Alzheimer mostró una sustancial reducción en el área calculada de la corteza perirrinal, la cual se reducía de un valor de 16.127 cm² a 11.519 cm². En la figura 3 se muestra claramente que en la

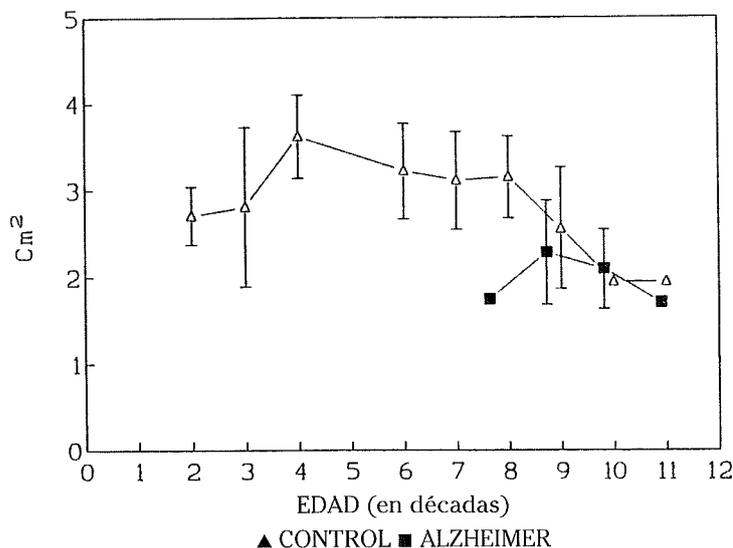


Figura 2. Área calculada de la corteza entorrinal.

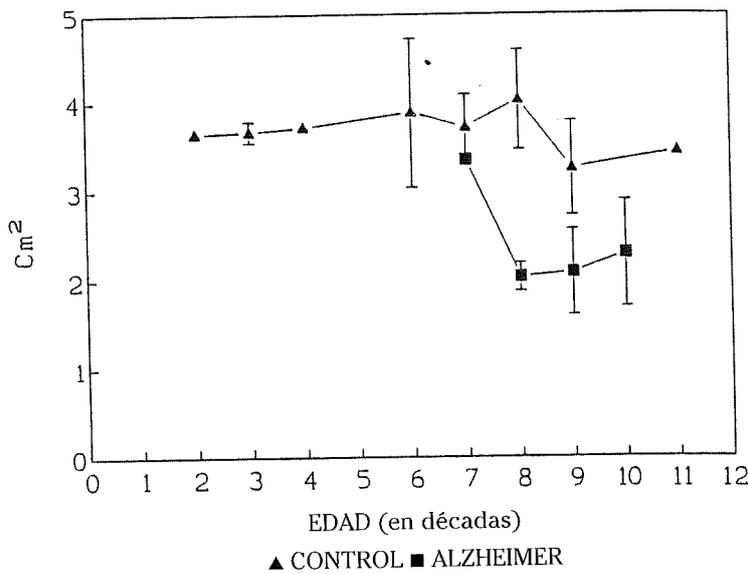


Figura 3. Área calculada del giro parahipocampal.

enfermedad de Alzheimer se produce una atrofia significativa de las áreas TH y TF. Las lesiones cualitativas demostradas con las series de inmunohistoquímica frente a la proteína Tau revelaron un patrón uniforme con lo observado en la corteza perirrinial, y de este modo indican que existe una uniformidad en la afectación de toda la corteza cerebral transaccional con la formación del hipocampo. Los estudios con Resonancia Nuclear Magnética revelaron la posibilidad de realizar cuantificaciones de la extensión del área cortical y volumétricas, encontrando una atrofia comparable a la de las series histológicas.

DISCUSIÓN

El estudio confirma la viabilidad de un análisis útil desde el punto de vista clínico para determinar la sospecha de enfermedad de Alzheimer basándose en la reducción volumétrica de las áreas corticales que revisten la porción ventromedial del lóbulo temporal humano. El análisis detallado de la organización, topografía y disposición de áreas citoarquitectónicamente

relacionables con las del primate, auguran una unidad de criterios a la hora de extrapolar las conexiones determinadas experimentalmente en el primate y tan sólo supuestas en el hombre. El conocimiento de estas conexiones, en parte derivado del hecho de que constituye una línea de investigación complementaria del Departamento de Anatomía, orienta acerca de la explicación de los déficits que los enfermos de Alzheimer presentan.

BIBLIOGRAFÍA

1. MILLER HK, ALSTON RL, CORSELLIS JA. Variations with age in the volumes of grey and white matter in the cerebral hemispheres of man. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1984; 6: 119-132.
2. TOMLINSON BE, CORSELLIS JA. Ageing and the dementias. En: *Greenfiel's Neuropathology*. Eds. J.H. Adams, J.A. Corsellis y L.W. Duchon. John Wiley and Sons, New York, 951-1025.
3. TERRY RD, DE TERESA R, HANSEN LA. Neocortical cell counts in normal adult aging. *Ann Neurol* 1987; 21: 530-539.

4. AMARAL DG, INSAUSTI R. The human hippocampal formation. En: *The Human Nervous System*. G. Paxinos (Ed.) Academic Press, San Diego, 711-755.
5. HYMAN BT, VAN HOESEN GW, DAMASIO AR, BARNES CL. Alzheimer's disease: cell specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 1984; 225: 1168-1170.
6. SQUIRE LR, AMARAL DG, PRESS GA. Magnetic resonance imaging of the hippocampal formation and mammillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. *J Neurosci* 1990; 10: 3106-3117.